



ISSN 1607-9906 (print)  
ISSN 2312-4156 (online)

# ВЕСТНИК

## Витебского государственного медицинского университета

Рецензируемый  
научно-практический журнал

**Vestnik of Vitebsk State Medical University**

Peer-reviewed scientific-practical journal

**2022**  
**Том 21**  
**№3**  
**(май-июнь)**



ISSN 1607-9906 (print)  
ISSN 2312-4156 (online)

Министерство здравоохранения Республики Беларусь  
Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет

# ВЕСТНИК

**Витебского государственного медицинского университета**

**Том 21                      №3 (май-июнь)                      2022**

Рецензируемый научно-практический журнал. Основан в 2002 году.  
Периодичность – 6 раз в год.

**Учредитель и издатель** – Учреждение образования «Витебский государственный  
ордена Дружбы народов медицинский университет»

**Адрес редакции:** 210009, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, тел. +375 (212) 33-90-95,  
<http://vestnik.vsmu.by>, e-mail: [vestnik.vsmu@tut.by](mailto:vestnik.vsmu@tut.by)

Журнал зарегистрирован в Министерстве информации Республики Беларусь,  
свидетельство № 108 от 22.04.2009 г.

Журнал является членом Cross Ref и Ассоциации научных редакторов и издателей (АНРИ).

Материалы журнала доступны по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0).



© Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, 2022

---

**Главный редактор:**

Анатолий Тадеушевич Щастный – д.м.н., профессор, ректор учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университета», г. Витебск, Республика Беларусь.

**Зам. главного редактора:**

Наталья Юрьевна Коневалова – д.б.н., профессор, проректор по учебной работе учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университета», г. Витебск, Республика Беларусь.

**Редакционная коллегия:**

С.С. Алексанин – д.м.н., профессор, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация;  
В.Я. Бекиш – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;  
В.С. Глушанко – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;  
И.В. Городецкая – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;  
О.Б. Жданова – д.б.н., профессор, г. Киров, Российская Федерация;  
А.И. Жебентяев – д.ф.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;  
И.Ю. Карпук – д.м.н., доцент, г. Витебск, Республика Беларусь;  
В.И. Козловский – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;  
М.Р. Конорев – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;  
Н.Г. Луд – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;  
О.В. Лысенко – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;  
И.А. Наркевич – д.ф.н., профессор, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация;  
С.И. Пиманов – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;  
В.М. Семенов – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;  
В.А. Снежицкий – д.м.н., профессор, г. Гродно, Республика Беларусь;  
И.А. Сучков – д.м.н., доцент, г. Рязань, Российская Федерация;  
А.К. Усович – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь.

**Редакционный совет:**

В.П. Адашкевич – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;  
Ю.В. Алексеенко – к.м.н., доцент, г. Витебск, Республика Беларусь;  
Ю.Ю. Бяловский – д.м.н., профессор, г. Рязань, Российская Федерация;  
Т.Д. Власов – д.м.н., профессор, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация;  
И.И. Генералов – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;  
С.В. Ключкова – д.м.н., профессор, г. Москва, Российская Федерация;  
А.Н. Львов – д.м.н., профессор, г. Москва, Российская Федерация;  
О.Д. Мяделец – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;  
Д.Б. Никитюк – д.м.н., профессор, г. Москва, Российская Федерация;  
С.С. Осочук – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;  
Д.В. Пискун – к.м.н., г. Херизау, Швейцария;  
С.П. Рубникович – д.м.н., профессор, г. Минск, Республика Беларусь;  
Д.П. Сиврев – д.м.н., профессор, г. Стара Загора, Болгария;  
А.Д. Таганович – д.м.н., профессор, г. Минск, Республика Беларусь;  
Г.И. Юпатов – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь.

**Редакция:**

И.А. Бебешко – ответственный секретарь, компьютерная верстка;  
Л.В. Есипова – секретарь;  
Р.В. Кадушко – к.филол.н., доцент, переводчик и корректор английского языка;  
И.Д. Ксениди – программист;  
И.Н. Лапусева – библиограф;  
И.А. Флоряну – к.филол.н., доцент, литературный редактор и корректор русского языка.

ISSN 1607-9906 (print)  
ISSN 2312-4156 (online)

Ministry of Public Health of the Republic of Belarus  
Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University

**V E S T N I K**  
**of Vitebsk State Medical University**  
**(Vestnik Vitebskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo**  
**Universiteta)**

**Vol. 21                      No. 3 (May-June)                      2022**

Peer-reviewed scientific-practical journal. Founded in 2002. Frequency – 6 times per year.

**The founder and publisher** – Educational Establishment  
“Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University”

**Address:** 210009, Vitebsk, Frunze ave., 27, phone: (0212) 33-90-95,  
<http://vestnik.vsmu.by>, e-mail: [vestnik.vsmu@tut.by](mailto:vestnik.vsmu@tut.by)

The journal is registered in the Ministry of Information of the Republic of Belarus,  
Certificate of registration No 108, dated 22.04.2009.

The journal is a member of CrossRef and Association of Science Editors and Publishers.

All the materials of the “Vestnik VGMU” journal are available under  
Creative Commons “Attribution” 4.0 license.



© Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, 2022

**Editor-in-Chief:**

Anatoliy T. Shchastniy – Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector of Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Republic of Belarus.

**Deputy Editor-in-Chief**

Natalya Yu. Konevalova – Dr. Sci. (Biology), Professor, Vice-rector for academic affairs, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Republic of Belarus.

**Editorial Board:**

S.S. Aleksanin – Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg, Russian Federation);  
V.Ya. Bekish – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);  
V.S. Glushanko – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);  
I.V. Gorodetskaya – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);  
O.B. Zhdanova – Dr. Sci. (Biology), Professor (Kirov, Russian Federation);  
A.I. Zhebentyaev – Dr. Sci. (Pharm.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);  
I.Yu. Karpuk – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);  
V.I. Kozlovskiy – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);  
M.R. Konorev – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);  
N.G. Lud – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);  
O.V. Lysenko – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);  
I.A. Narkevich – Dr. Sci. (Pharm.), Professor (Saint Petersburg, Russian Federation);  
S.I. Pimanov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);  
V.M. Semenov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);  
V.A. Snezhitskiy – Dr. Sci. (Med.), Professor (Grodno, Republic of Belarus);  
I.A. Suchkov – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor (Ryazan, Russian Federation);  
A.K. Usovich – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus).

**Editorial Council:**

V.P. Adaskevich – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);  
Yu.V. Alekseyenko – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);  
Yu.Yu. Byalovsky – Dr. Sci. (Med.), Professor (Ryazan, Russian Federation);  
T.D. Vlasov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg, Russian Federation);  
I.I. Generalov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);  
S.V. Klochkova – Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russian Federation);  
A.N. Lvov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russian Federation);  
O.D. Myadelets – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);  
D.B. Nikityuk – Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russian Federation);  
Osochuk S.S. – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);  
D.V. Piskun – Cand. Sci. (Med.) (Herisau, Switzerland);  
S.P. Rubnikovich – Dr. Sci. (Med.), Professor (Minsk, Republic of Belarus);  
D.P. Sivrev – Dr. Sci. (Med.), Professor (Stara Zagora, Bulgaria);  
A.D. Tahanovich – Dr. Sci. (Med.), Professor (Minsk, Republic of Belarus);  
G.I. Yupatov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus).

**Editorial office:**

I.A. Bebashko – Executive Secretary, computer layout;  
L.V. Esipova – Secretary;  
R.V. Kadushko – Cand. Sci. (Philology), Associate Professor, translator and English language proofreader;  
I.D. Ksenidi – programmer;  
I.N. Lapuseva – bibliographer;  
I.A. Floryanu – Cand. Sci. (Philology), Associate Professor, literary editor and Russian language proofreader.

## Содержание

### Обзор

**М.А. Катина**

Современные аспекты лечения витилиго

### Гистология, цитология, эмбриология

**Е.И. Лебедева, А.С. Бабенко, А.Т. Щастный**

Потенциал точки перехода фиброза в цирроз как ключевого элемента в изучении роли сигнального пути Tweak/Fn14 при индуцированном фиброгенезе печени крыс

### Внутренние болезни

**Г.И. Юпатов, В.А. Прищепенко, З.Г. Юпатова, О.А. Прищепенко**

Генетические особенности, связанные с обменом интерлейкинов у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой вследствие вирусного гепатита С

### Кардиология

**Л.В. Колоцей, В.А. Снежицкий, А.В. Копыцкий**

Оценка риска развития полиморфной желудочковой тахикардии у пациентов с лекарственно-индуцированным удлинением интервала QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса

**А.А. Укла, А.И. Счастливенко, В.П. Подпалов**

Профилактика артериальной гипертензии среди работников нефтеперерабатывающей промышленности

### Акушерство и гинекология

**В.И. Харленок, Е.Г. Леонович, Л.А. Рослик, М.П. Фомина, Е.Е. Бордюкова**

Беременность и перинатальные исходы у женщин с инфекцией Covid-19. Опыт УЗ «Витебский областной клинический родильный дом»

### Хирургия

**В.Л. Денисенко**

Опыт лечения дистальных ректовагинальных свищей больших размеров

### Инфекционные болезни

**Е.Г. Антонова, И.В. Жильцов, И.И. Стахович**

Антибактериальная терапия госпитальных инфекций, вызванных карбапенемазопродуцирующими штаммами *K. pneumoniae*

## Contents

### Review

**M.A. Katina**

Modern approaches to vitiligo treatment

### Histology, cytology, embryology

**E.I. Lebedeva, A.S. Babenka, A.T. Shchastniy**

The potential of the fibrosis/cirrhosis transition point as a key element for studying the role of the Ttweak/Fn14 signaling pathway in induced rat liver fibrogenesis

### Internal medicine

**H.I. Yupatau, V.A. Pryshchepenka, Z.G. Yupatava, O.A. Pryshchepenka**

Genetic peculiarities associated with interleukins exchange in patients with hepatocellular carcinoma resulting from viral hepatitis C

### Cardiology

**L.V. Kalatsei, V.A. Snezhitskiy, A.V. Kapytski**

Assessment of the risk of polymorphic ventricular tachycardia development in patients with drug-induced QT interval prolongation caused by class III antiarrhythmic drugs

**A.A. Ukla, A.I. Schastlivenko, V.P. Podpalov**

Arterial hypertension prevention among workers of oil refining industry

### Obstetrics and gynecology

**V.I. Kharlenak, E.G. Leonovich, L.A. Roslik, M.P. Famina, E.E. Bordyukova**

Pregnancy and perinatal outcomes in women with Covid-19 infection. The experience of the Vitebsk Regional Clinical Maternity Hospital

### Surgery

**V.L. Denisenko**

The experience of treating distal rectovaginal fistulas of large size

### Infectious diseases

**E.G. Antonova, I.V. Zhyltsou, I.I. Stakhovich**

Antibacterial therapy of hospital infections caused by carbapenemase-producing strains of *K. pneumoniae*

## Онкология

**Н.А. Козловская, Н.А. Артемова, С.А. Красный**  
Факторы, влияющие на частоту  
постмастэктомической лимфедемы у пациентов с  
местнораспространенным раком молочной железы

**П.Д. Демешко**

Результаты применения экстракраниальной  
стереотаксической лучевой терапии при почечно-  
клеточном раке

**Технология получения лекарств.**

**Фармацевтическая химия, фармакогнозия.  
Организация фармацевтического дела**

**О.В. Мушкина, Н.Г. Кравцова-Кухмар,  
Н.С. Гурина, Н.В. Шаковец, Т.В. Кидясова**  
Применение фитогеля с настойкой листьев ольхи  
черной при экспериментальном гингивите

**Клинический случай**

**В.П. Булавкин, С.Д. Федянин, Е.А. Матусевич,  
В.В. Зюзенко, О.Ф. Сидоренко, Ю.С. Ладик**  
Лечение остеомиелита пяточной кости  
с применением аутомиело-фибринозно-  
тромбоцитарного сгустка

**Новости**

**Правила для авторов**

## Oncology

**N.A. Kozlovskaya, N.A. Artemova, S.A. Krasny**  
Factors affecting the incidence of postmastectomy  
lymphedema in patients with locally advanced breast  
cancer

**P.D. Dziameshka**

The results of the application of extracranial  
stereotaxic method in renal cell carcinoma

**Technology of drugs production.**

**Pharmaceutical chemistry, pharmacognosy.  
Organization of pharmacy**

**O.V. Mushkina, N.G. Krautsova-Kukhmar,  
N.S. Gurina, N.V. Shakavets, T.V. Kidyasova**  
The use of phytogel with tincture of black alder  
leaves in experimental gingivitis

**Clinical case**

**V.P. Bulavkin, S.D. Fedzianin, E.A. Matusevich,  
V.V. Zuzenko, O.F. Sidarenka, Y.S. Ladzik**  
The treatment of osteomyelitis of the calcaneus  
with the use of automyelo-fibrinous-platelet clot

**News**

**Instructions for authors**

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.3.9>

## Современные аспекты лечения витилиго

М.А. Катина

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №3. – С. 9-16.

## Modern approaches to vitiligo treatment

M.A. Katina

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2022;21(3):9-16.

---

### Резюме.

Витилиго является приобретенным гипомеланозом с частотой встречаемости 0,1%-2% среди взрослого и детского населения во всем мире. В настоящее время витилиго рассматривается как мультифакториальное заболевание, связанное с генетическими факторами, факторами окружающей среды, аутоиммунными механизмами, окислительным стрессом и нарушением меланогенеза с формированием четко очерченных гипопигментированных пятен на коже. Согласно современной классификации витилиго делится на две основные формы: несегментарное и сегментарное. Для облегчения диагностики витилиго могут использоваться лампа Вуда, дерматоскопия, патогистологическое исследование. Выбор терапии при витилиго зависит от активности процесса, фототипа кожи, распространенности, клинической формы заболевания. Основой терапии заболевания являются топические средства, подавляющие воспаление: местные кортикостероиды, ингибиторы кальциневрина, ингибиторы янус-киназ; фототерапия применяется для стимуляции меланогенеза. В данной статье приводится обзор показаний и эффективности различных методов лечения витилиго, в том числе новых подходов.

*Ключевые слова:* витилиго, патогенез, топическая терапия, фототерапия.

### Abstract.

Vitiligo is an acquired hypomelanosis with an occurrence frequency of 0.1%-2% among adults and children worldwide. Currently, vitiligo is considered as a multifactorial disease associated with genetic factors, environmental factors, autoimmune mechanisms, oxidative stress and a destruction of melanogenesis with the formation of clearly defined hypopigmented macules on the skin. According to the modern classification, vitiligo is divided into two main forms: non-segmental and segmental. To facilitate the diagnosis of vitiligo, Wood's lamp, dermatoscopy, histopathological examination can be used. The choice of vitiligo therapy depends on the activity of the process, the skin phototype, prevalence and the clinical form of the disease. The basis of vitiligo therapy is topical agents, suppressing an inflammation: topical steroids, calcineurin inhibitors, JAK inhibitors; phototherapy, which is used to stimulate melanogenesis. The given article reviews the indications and effectiveness of various methods of vitiligo treatment, new approaches included.

*Keywords:* vitiligo, pathogenesis, topical therapy, phototherapy.

---

## Введение

Витилиго является приобретенным гипомеланозом с частотой встречаемости 0,1–2% среди взрослого и детского населения во всем мире, в равной степени регистрируется среди всех этни-

ческих групп и фототипов кожи, а также у мужчин и женщин [1-3]. Женщины и девочки, как правило, чаще обращаются за консультативной помощью в связи с более выраженной озабоченностью по поводу косметического дефекта. Витилиго развивается в любом возрасте, но обычно

встречается у молодых людей в возрасте от 10 до 30 лет. Триггерными факторами заболевания могут быть солнечный ожог, стресс, воздействие фенолсодержащих веществ, однако в большинстве случаев – остается идиопатическим. Согласно современной классификации витилиго делится на две основные формы: несегментарное и сегментарное [3].

### Патогенез

Ни один отдельный механизм не может в достаточной степени объяснить патогенез этого сложного заболевания, поэтому была предложена теория конвергенции, которая объединяет иммунологические, биохимические и экологические факторы у генетически предрасположенных пациентов. В настоящее время витилиго рассматривается как мультифакториальное заболевание, связанное с генетическими факторами, факторами окружающей среды, аутоиммунными механизмами, окислительным стрессом и нарушением меланогенеза с формированием четко очерченных гипопигментированных пятен на коже [1, 3].

Аутоиммунный механизм имеет место при несегментарном витилиго и включает нарушения клеточного и гуморального иммунитета, ведущие к разрушению меланоцитов через аутореактивные CD8<sup>+</sup> Т-клетки. Интерферон гамма (IFN- $\gamma$ ) и хемокин CXCL10 играют особую роль в данном процессе. IFN- $\gamma$  вырабатывается аутореактивными CD8<sup>+</sup> Т-клетками, рецепторы к нему (IFN- $\gamma$ R) расположены на поверхности кератиноцитов, после связывания IFN- $\gamma$  с IFN- $\gamma$ R происходит активация пути JAK-STAT, что вызывает высвобождение хемокинов, таких как CXCL9 и CXCL10. Пациенты с витилиго имеют более высокую концентрацию хемокина CXCL10 в сыворотке крови по сравнению со здоровыми людьми. После связывания CXCL10 со своим рецептором CXCR3 аутореактивные Т-клетки мигрируют в эпидермис и разрушают меланоциты. Кроме того, изменения в секреции цитокинов Т-хелперными клетками Th1, Th2, Th17 и регуляторными Т-клетками (Treg) могут способствовать прогрессированию заболевания. При витилиго наблюдается также повышенный уровень интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-17 и пониженный уровень ИЛ-4 [2, 4].

Нейрогенная теория реализуется через разрушение меланоцитов или блокировку выработки меланина нейромедиаторами в результате

функционального дефицита индоламинаовой и катехоламинаовой систем, возникающего в ответ на стресс и/или нарушений функционирования нейротрансмиттерной системы, пептидов и рецепторов [4, 5].

Развитие витилиго связывают также с врожденным дефектом меланоцитов, что препятствует их росту и дифференцировке. Важное место в патогенезе занимает оксидант-антиоксидантный механизм, при котором промежуточный продукт синтеза меланина вызывает разрушение меланоцитов: свободные радикалы при недостаточности антиоксидантной защиты оказывают прямое повреждающее действие на кератиноциты и меланоциты.

Результаты многочисленных исследований указывают на важность генетических факторов в развитии витилиго, хотя очевидно, что эти влияния являются сложными. Не выявлено каких-либо постоянных ассоциаций с определенным типом HLA, но наследование витилиго может включать гены, связанные с биосинтезом меланина, реакцией на окислительный стресс и регуляцией аутоиммунитета. Выявлены многочисленные общие генетические варианты у пациентов с витилиго, кодирующие компоненты как врожденной (NLRP1, IFIH1, CASP7, C1QTNF6, TRIF), так и адаптивной иммунной системы (FOXP3, BACH2, CD80, CCR6, PTPN22, IL2R, альфа-GZMB, HLA класса I и II) [1].

### Клиническая картина

Несегментарное витилиго (НСВ) характеризуется появлением гипопигментных пятен яркого-белого цвета со склонностью к увеличению очагов в размерах и их слиянию. Возможна спонтанная репигментация. В стадию прогрессирования процесса может определяться положительный феномен Кебнера. Могут поражаться любые участки, включая половые органы и волосистую часть головы (рис. 1-3).

Сегментарное витилиго (СВ) появляется до 14 лет, характеризуется унилатеральным поражением (не переходит срединную линию) по линиям Блашко, быстрым ростом с последующей стабилизацией. На долю сегментарного витилиго приходится 5-16% от всех случаев витилиго [6]. При СВ не выявляется взаимосвязи с аутоиммунной патологией, а имеет место мозаицизм вследствие соматических мутаций. Наличие невусов Сеттона и лейкотрихии может являться фактором



Рисунок 1 – Несегментарное витилиго области грудной клетки



Рисунок 2 – Витилиго гениталий



Рисунок 3 – Лейкотрихия

риска развития и несегментарного витилиго у пациентов с СВ [1, 3].

### Диагностика

Использование лампы Вуда может облегчить диагностику витилиго: яркое бело-голубое свечение пятен с четкими границами (рис. 4). При дерматоскопии витилиго определяется как четко очерченное, плотное пятно с перифолликулярной гиперпигментацией [7]. В редких случаях при проведении дифференциальной диагностики витилиго с другими гипомеланозами (например, идиопатическим каплевидным гипомеланозом, прогрессирующим макулярным гипомеланозом, депигментированным невусом) прибегают к диагностической биопсии. Типичными патоморфологическими характеристиками витилиго служат полное отсутствие меланоцитов и меланина в базальном слое эпидермиса [8].

### Подходы к терапии

Хотя в настоящее время для лечения витилиго используются различные методы лечения, ни один из них не разработан специально для лечения витилиго и ни один из них не является полностью эффективным [9]. Терапевтические возможности применяемых средств основаны на неспецифическом воздействии на воспалительные и иммунные реакции, например местные и системные стероиды, местные ингибиторы кальциневрина, ингибиторы янус-киназ, а фототерапия применяется для стимуляции меланогенеза [1, 2, 10-14].

Выбор терапии при витилиго зависит от фототипа кожи, активности и распространенности процесса, клинической формы заболевания.

У пациентов с фототипами кожи I-III можно ограничиться применением солнцезащитных средств и камуфляжа.

Наиболее рефрактерными к лечению считаются очаги несегментарного витилиго на губах и дистальных участках конечностей (кисти, стопы), лбу, очаги сегментарного витилиго любой локализации, возраст начала заболевания младше 14 лет, длительно существующие очаги.

Местная терапия назначается при активных элементах (до 6 месяцев) локализованных форм несегментарного витилиго. Стандартным подходом является назначение сильных и умеренно сильных (в зависимости от локализации) топических

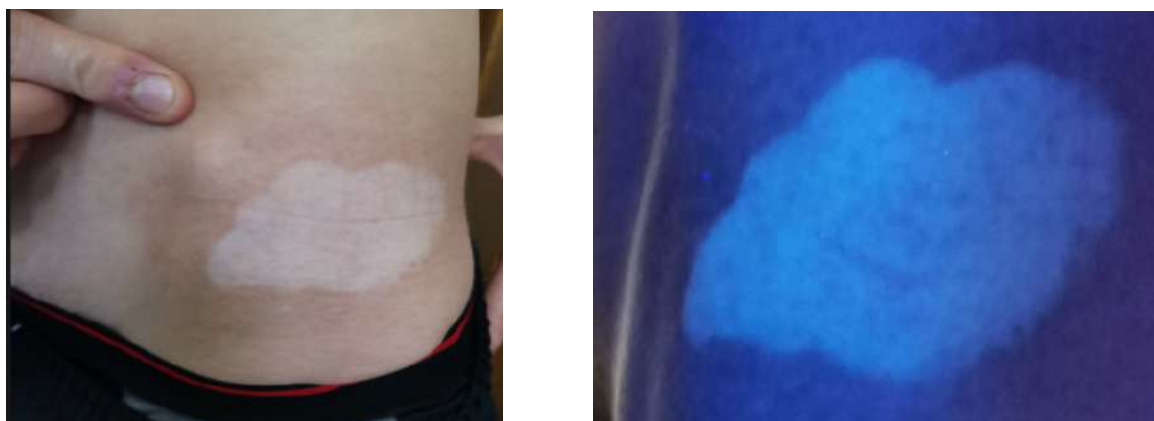


Рисунок 4 – Визуализация очага НС витилиго под лампой Вуда

Таблица 1 – Классификация витилиго [4]

| Несегментарное витилиго (НСВ)                                                                                                                                                                                                                                                 | Сегментарное витилиго (СВ)                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Очаговое: 1 и более пятен в пределах одной анатомической области                                                                                                                                                                                                              | Очаговое                                           |
| С поражением слизистых оболочек                                                                                                                                                                                                                                               | Унисегментарное                                    |
| Акрофациальное: поражаются лицо и кисти/стопы                                                                                                                                                                                                                                 | Би- и мультисегментарное                           |
| Генерализованное: симметричное поражение, вовлечение более 1 анатомической области, более 10% поражения кожи                                                                                                                                                                  | Смешанное витилиго (сегментарное и несегментарное) |
| Универсальное: полная или почти полная (80% и более) депигментация кожного покрова                                                                                                                                                                                            |                                                    |
| Редкие варианты:<br>1. точечное «пунктирное» витилиго (1-1,5 мм в d пятна любой локализации)<br>2. гипохромное витилиго (гипопигментированные пятна на себорейных участках у темнокожих пациентов)<br>3. фолликулярное витилиго (точечная депигментация волосяных фолликулов) |                                                    |

ческих кортикостероидов (ТКС) или топических ингибиторов кальциневрина (ТИК) в течение 3-6 месяцев с постепенной отменой. ТИК считаются более эффективными при поражении лица, шеи и складок кожи, при этом такролимус – эффективнее пимекролимуса. Нередко используют комбинированное применение ТКС и ТИК [6, 10, 12-14].

В последнее время для местного лечения витилиго успешно применяются ингибиторы янускиназ, в частности 1,5% топический руксолитиниб (JAK1 и JAK2 ингибитор) с режимом применения 2 раза в сутки 6 месяцев. Лучшие результаты отмечаются при его применении на лице, можно сочетать с фототерапией [15, 16]. Необходимы дальнейшие исследования по изучению их эффективности. Побочные эффекты включают зуд на месте нанесения, акне.

Перспективным направлением в местной терапии витилиго занимают простагландины. Простагландин F2 $\alpha$ : 0,03% раствор биматопроста применяется 2 раза в сутки в течение 3 месяцев в качестве монотерапии и может быть безопасным и эффективным лечением несегментарного витилиго на лице. Эффективность такролимуса сопоставима с биматопростом [17].

Применение топических аналогов витамина D3 в лечении витилиго противоречиво. Есть сообщения о разной их эффективности в составе комбинированного лечения: топические аналоги витамина D3 с узкополостной УФБ-терапией или с ТКС [1]. Эффективность топических антиоксидантов на сегодняшний день не доказана.

Показаниями для назначения узкополостной УФБ-фототерапии являются генерализованные формы несегментарного витилиго (>10% по-

раженной кожи) как у взрослых, так и у детей, фототипы кожи IV-VI, активные элементы, неэффективность местного лечения при локализованном витилиго.

Рабочая группа по витилиго (The Vitiligo Working Group) опубликовала унифицированный набор рекомендаций по применению узкополостной УФБ-терапии. При этом минимальное количество доз, необходимое для определения отсутствия ответа, составляет 48 облучений, в ряде случаев может потребоваться  $\geq 72$  облучений. Мета-анализ 2017 года подтвердил превосходство узкополостной УФБ-фототерапии над ПУВА-терапией и предложил продолжать фототерапию в течение не менее 12 месяцев для достижения максимального ответа при регистрации начала репигментации. УФБ-терапия редко назначается в виде монотерапии, однако эффективность терапии выше при комбинированном назначении с ТИК [11-14]. Последние исследования не подтверждают усиления фотоканцерогенного эффекта при комбинированном применении топических ингибиторов кальциневрина и фототерапии. Существуют доказательства, что ТИК предупреждают фотоповреждение ДНК ультрафиолетовым излучением. Также применение ТИК может уменьшить длительность курса фототерапии при витилиго, повышая при этом эффективность лечения [10].

Недостатком УФБ-терапии является ее низкая доступность в определенных областях, и некоторым пациентам приходится регулярно преодолевать большие расстояния, чтобы получить доступ к данной лечебной процедуре.

Эксимерный лазер (308 нм) используется для лечения стабильных очагов локализованного витилиго, в том числе сегментарного. Режим применения включает 2 раза в неделю 24-48 процедур (3-6 месяцев). Можно комбинировать с ТИК [1, 14].

Системные глюкокортикостероиды (ГКС) назначаются в виде минипульс терапии при быстром прогрессировании (в течение недель/нескольких месяцев) очагов несегментарного витилиго. Как правило, назначают бетаметазон или дексаметазон по 5 мг 2 последовательных дня в неделю в течение 1-3 месяцев [1]. Более выраженный эффект получен в ретроспективном исследовании при сочетании минипульс терапии дексаметазоном с узкополостной УФБ-терапией и топическими стероидами [18]. Для остановки прогрессирования витилиго может назначаться и микофенолата мофетил, однако при его приме-

нении рецидив наступает значительно раньше и частота рецидивов выше (хотя и незначительно), чем при применении минипульс терапии дексаметазоном. Эффективность метотрексата сопоставима с минипульс терапией системными ГКС [19]. Низкие дозы метотрексата (5-25 мг/неделю) при неэффективности фототерапии и местного лечения могут приводить к репигментации очагов витилиго [20]. Тем не менее, существует значительная вероятность рецидива после прекращения любого из методов лечения витилиго. При этом микофенолата мофетил и метотрексат являются препаратами выбора у пациентов с быстрым прогрессированием витилиго при невозможности применения фототерапии и системных кортикостероидов [19, 21].

Для лечения витилиго может применяться синтетический аналог  $\alpha$ -меланоцитстимулирующего гормона ( $\alpha$ -МСГ) – афамеланотид. Механизм его действия основан на связывании с рецептором меланокортина-1 (MC1R) и стимуляцией пролиферации и меланогенеза меланоцитов (у пациентов с витилиго наблюдается снижение уровня  $\alpha$ -МСГ как в системном кровообращении, так и в пораженной коже). Лучший результат регистрируется при комбинированном назначении с узкополостной УФБ-терапией. Механизм действия такого лечения включает начальную инициацию дифференцировки стволовых клеток меланоцитов и меланобластов с помощью УФБ-фототерапии, которая в свою очередь стимулирует экспрессию рецепторов MC1R. Афамеланотид дополнительно способствует дифференцировке меланобластов и стволовых клеток. В результате получается синергическое действие, что способствует миграции фолликулярных меланоцитов в эпидермис. Среди побочных эффектов чаще всего регистрируются гиперпигментации здоровой кожи, тошнота, боль в животе. Скорость и степень репигментации наиболее значимы у смуглых пациентов (IV-VI фототипы кожи). Длительность терапии составляет 6 месяцев: фототерапия назначается на первом этапе в режиме 2-3 раза в неделю в течение 1 месяца, затем начиная со второго месяца назначают 4 ежемесячных импланта афамеланотида по 16 мг, которые вводят подкожно в верхний подвздошный гребень с использованием стерильной техники [22, 23].

Хирургическое лечение может рассматриваться в качестве терапевтического варианта у пациентов с сегментарным витилиго и у пациен-

тов с несегментарным витилиго со стабильным заболеванием: документированное отсутствие в течение 24 месяцев феномена Кебнера (в том числе положительный миниграфт тест с оценкой через 2-3 месяца), а также отрицательный анамнез появления новых очагов и увеличения размеров существующих очагов, наличие спонтанной репигментации в очагах. Хирургическое вмешательство заключается в переносе в пораженный участок кожи резервуара здоровых меланоцитов для пролиферации и миграции в область депигментации. Хирургические методы включают: тканевые трансплантаты (перфорация во всю толщину), клеточные трансплантаты (аутологичные культуры меланоцитов и некультурные клеточные трансплантаты эпидермиса), трансплантация волосяных фолликулов и культивированные эпидермальные суспензии. Тканевые трансплантаты лучше всего подходят для лечения небольших участков. Клеточные трансплантаты предполагают возможность лечения больших площадей и достижения лучших косметических результатов. Репигментация лейкотрихии после хирургических операций вызывается миграцией меланоцитов из эпидермиса в волосяной фолликул. Процесс занимает от 2 месяцев до 2 лет после трансплантации. Наилучшие результаты наблюдаются в области бровей по сравнению с кожей головы, бородой и усами [1, 3, 24, 25].

Лечение остаточных участков пигментации при витилиго должно рассматриваться в отдельных случаях у пациентов с рефрактерными очагами, особенно на лице или кистях, а также при большой площади поражения (более 50%). Для депигментации используют 20% крем монобензилового эфира гидрохинона (монобензон), который наносят 2 раза в сутки в течение 3-12 месяцев [25]. Побочные эффекты включают жжение, зуд, аллергический контактный дерматит, сухость, пигментацию роговицы. Исследований по безопасности применения препарата на больших участках поверхности кожи не проводилось. Следует обращать внимание пациентов на необратимую потерю пигмента в обрабатываемых участках. Другие методы отбеливания кожи включают криотерапию и лазерное лечение (755-нм Qs александритовый лазер и 694-нм Qs рубиновый лазер), хотя при этом необходимо принимать во внимание возможный эффект кебнеризации [1, 6, 25].

## Заключение

Значительный прогресс в выяснении иммунного патогенеза витилиго выявил важную роль иммунной системы в его развитии, и в настоящее время проходят клинические испытания таргетных методов его лечения, например, ингибиторов JAK/STAT системы, а также перспективным направлением является расширение возможностей хирургического лечения, генной инженерии [2, 25].

## Литература

1. Bergqvist, C. Vitiligo: A focus on pathogenesis and its therapeutic implications / C. Bergqvist, K. Ezzedine // *J. Dermatol.* 2021 Mar. Vol. 48, N 3. P. 252–270. doi: 10.1111/1346-8138.15743
2. Konieczna, A. New perspectives in vitiligo treatment / A. Konieczna, A. Winnicki, J. Krysiński // *Farmacja Polska.* 2020 Jul. Vol. 76, N 6. P. 324–332. doi: 10.32383/farmopol/125553
3. Vitiligo: A comprehensive overview / A. Alikhan [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2011 Sep. Vol. 65, N 3. P. 473–491. doi: 10.1016/j.jaad.2010.11.061
4. Mohammed, G. F. Highlights in pathogenesis of vitiligo / G. F. Mohammed, A. H. Gomaa, M. S. Al-Dhubaibi // *World J. Clin. Cases.* 2015 Mar. Vol. 3, N 3. P. 221–230. doi: 10.12998/wjcc.v3.i3.221
5. Круглова, Л. С. Витилиго: современные взгляды на этиологию, патогенез и методы терапии / Л. С. Круглова // *Рос. журн. кож. и венерол. болезней.* 2016. Т. 19, № 4. С. 241–244. doi: 10.18821/1560-9588-2016-19-4-241-244
6. Vitiligo / K. Ezzedine [et al.] // *Lancet.* 2015 Jul. Vol. 386, N 9988. P. 74–84. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60763-7
7. Errichetti, E. Dermoscopy in General Dermatology: A Practical Overview / E. Errichetti, G. Stinco // *Dermatol. Ther. (Heidelb.).* 2016 Dec. Vol. 6, N 4. P. 471–507. doi: 10.1007/s13555-016-0141-6
8. McKee's pathology of the skin: with clinical correlations / E. Calonje [et al.]. 4th ed. Elsevier Saunders, 2012. 1803 p.
9. Evidence-based management of vitiligo: summary of a Cochrane systematic review / M. Whittom [et al.] // *Br. J. Dermatol.* 2016 May. Vol. 174, N 5. P. 962–969. doi: 10.1111/bjd.14356
10. Treatment Outcomes of Topical Calcineurin Inhibitor Therapy for Patients With Vitiligo A Systematic Review and Meta-analysis / J. Hae Lee [et al.] // *JAMA Dermatol.* 2019 Aug. Vol. 155, N 8. P. 929–939. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.0696
11. The Vitiligo Working Group recommendations for narrowband ultraviolet B light phototherapy treatment of vitiligo / T. Mohammad [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017 May. Vol. 76, N 5. P. 879–888. doi: 10.1016/j.jaad.2016.12.041
12. An economic evaluation of the randomised controlled trial of topical corticosteroid and home-based narrowband UVB for active and limited vitiligo (The HI-Light Trial) / T. Sach [et al.] // *Br. J. Dermatol.* 2021 May. Vol. 184, N 5. P. 840–848.
13. Effect of topical calcineurin inhibitors as monotherapy or combined with phototherapy for vitiligo treatment: a meta-analysis / Y. Dang [et al.] // *Dermatol. Ther.* 2016 Mar-Apr.

- Vol. 29, N 2. P. 126–133. doi: 10.1111/dth.12295
14. Development of evidence-based consensus on critical issues in the management of patients with vitiligo: A modified Delphi study / J. M. Bae [et al.] // Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 2021 Jan. Vol. 37, N 1. P. 3–11. doi: 10.1111/phpp.12598
15. Treatment of vitiligo with the topical Janus kinase inhibitor ruxolitinib / B. Rothstein [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. 2017 Jun. Vol. 76, N 6. P. 1054–1060. doi: 10.1016/j.jaad.2017.02.049
16. Cotter, C. Ruxolitinib cream for the treatment of vitiligo: a randomised, controlled, phase 2 trial: a critical appraisal / C. Cotter, J. Ferguson // Br. J. Dermatol. 2021 May. Vol. 184, N 5. P. 826–827. doi: 10.1111/bjd.19674
17. Kanokrungeesee, S. Clinical outcomes of topical bimatoprost for non segmental facial vitiligo: a preliminary study / S. Kanokrungeesee, D. Pruetivorawongse, N. Rajatanavin // J. Cosmetic Dermatol. 2021 Mar. Vol. 20, N 3. P. 812–818. doi: 10.1111/jocd.13648
18. Addition of oral minipulse dexamethasone to narrowband ultraviolet B phototherapy and topical steroids helps arrest disease activity in patients with vitiligo / A. Tovar-Garza [et al.] // Br. J. Dermatol. 2019 Jan. Vol. 180, N 1. P. 193–194. doi: 10.1111/bjd.17150
19. Garza-Mayers, A. C. Low-dose Methotrexate for Vitiligo // A. C. Garza-Mayers, D. Kroshinsky // J. Drugs. Dermatol. 2017 Jul. Vol. 16, N 7. P. 705–706.
20. A Randomized Comparative Study of Oral Corticosteroid Minipulse and Low-Dose Oral Methotrexate in the Treatment of Unstable Vitiligo / H. Singh [et al.] // Dermatology. 2015. Vol. 231, N 3. P. 286–290. doi: 10.1159/000433424
21. Oral mycophenolatemofetil as a stabilizing treatment for progressive non-segmental vitiligo: results from a prospective, randomized, investigator-blinded pilot study / A. Bishnoi [et al.] // Arch. Dermatol. Res. 2021 Jul. Vol. 13, N 5. P. 357–365. doi: 10.1007/s00403-020-02108-8
22. The efficacy of afamelanotide and narrowband UV-B phototherapy for repigmentation of vitiligo / P. Grimes [et al.] // JAMA Dermatol. 2013 Jan. Vol. 149, N 1. P. 68–73. doi: 10.1001/2013.jamadermatol.386
23. Afamelanotide and narrowband UV-B phototherapy for the treatment of vitiligo: a randomized multicenter trial / H. Lim [et al.] // JAMA Dermatol. 2015 Jan. Vol. 151, N 1. P. 42–50. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.1875
24. Gamal, A. M. Updates in surgical treatment of vitiligo / A. M. Gamal, A. Rasha, N. H. Moftah // JRAM. 2021 Jan. Vol. 2, N 1. P. 118–127. doi: 10.21608/jram.2020.44431.1086
25. Daniel, B. S. Vitiligo treatment update / B. S. Daniel, R. Wittal // Australas J. Dermatol. 2015 May. Vol. 56, N 2. P. 85–92. doi: 10.1111/ajd.12256

Поступила 10.03.2022 г.

Принята в печать 08.06.2022 г.

## References

1. Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: A focus on pathogenesis and its therapeutic implications. J Dermatol. 2021 Mar;48(3):252-70. doi: 10.1111/1346-8138.15743
2. Konieczna A, Winnicki A, Krysiński J. New perspectives in vitiligo treatment. Farmacja Polska. 2020 Jul;76(6):324-32. doi: 10.32383/farmopol/125553
3. Alikhan A, Felsten LM, Daly M, Petronic-Rosic V. Vitiligo: A comprehensive overview. J Am Acad Dermatol. 2011 Sep;65(3):473-91. doi: 10.1016/j.jaad.2010.11.061
4. Mohammed GF, Gomaa AH, Al-Dhubaibi MS. Highlights in pathogenesis of vitiligo. World J Clin Cases. 2015 Mar;3(3):221-30. doi: 10.12998/wjcc.v3.i3.221
5. Kruglova LS. Vitiligo: current views on etiology, pathogenesis, and therapy methods. Ros Zhurn Kozh Venerol Bolezni. 2016;19(4):241-4. (In Russ.) doi: 10.18821/1560-9588-2016-19-4-241-244
6. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, van Geel N. Vitiligo. Lancet. 2015 Jul;386(9988):74-84. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60763-7
7. Errichetti E, Stinco G. Dermoscopy in General Dermatology: A Practical Overview. Dermatol Ther (Heidelb). 2016 Dec;6(4):471-507. doi: 10.1007/s13555-016-0141-6
8. Calonje E, Brenn T, Lazar A, McKee PH. McKee's pathology of the skin: with clinical correlations. 4th ed. Elsevier Saunders; 2012. 1803 p.
9. Whitton M, Pinart M, Batchelor JM, Leonardi-Bee J, Gonzalez U, Jiyad Z, et al. Evidence-based management of vitiligo: summary of a Cochrane systematic review. Br J Dermatol. 2016 May;174(5):962-9. doi: 10.1111/bjd.14356
10. Lee JH, Kwon HS, Jung HM, Lee H, Kim GM, Yim HW, et al. Treatment Outcomes of Topical Calcineurin Inhibitor Therapy for Patients With Vitiligo A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Dermatol. 2019 Aug;155(8):929-38. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.0696
11. Mohammad TF, Al-Jamal M, Hamzavi IH, Harris JE, Leone G, Cabrera R, et al. The Vitiligo Working Group recommendations for narrowband ultraviolet B light phototherapy treatment of vitiligo. J Am Acad Dermatol. 2017 May;76(5):879-888. doi: 10.1016/j.jaad.2016.12.041
12. Sach TH, Thomas KS, Batchelor JM, Perways A, Chalmers JR, Haines RH, et al. An economic evaluation of the randomised controlled trial of topical corticosteroid and home-based narrowband UVB for active and limited vitiligo (The HI-Light Trial). Br J Dermatol. 2021 May;184(5):840-8. doi: 10.1111/bjd.19554
13. Dang Y-P, Li Q, Shi F, Yuan X-Y, Liu W. Effect of topical calcineurin inhibitors as monotherapy or combined with phototherapy for vitiligo treatment: a meta-analysis. Dermatol Ther. 2016 Mar-Apr;29(2):126-33. doi: 10.1111/dth.12295
14. Bae JM, Jeong K-H, Choi CW, Park JH, Lee HJ, Kim HJ, et al. Development of evidence-based consensus on critical issues in the management of patients with vitiligo: A modified Delphi study. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2021 Jan;37(1):3-11. doi: 10.1111/phpp.12598
15. Rothstein B, Joshipura D, Saraiya A, Abdat R, Ashkar H, Turkowski Y, et al. Treatment of vitiligo with the topical Janus kinase inhibitor ruxolitinib. J Am Acad Dermatol. 2017 Jun;76(6):1054-60. doi: 10.1016/j.jaad.2017.02.049
16. Cotter C, Ferguson J. Ruxolitinib cream for the treatment of vitiligo: a randomised, controlled, phase 2 trial: a critical appraisal. Br J Dermatol. 2021 May;184(5):826-7. doi: 10.1111/bjd.19674. Epub 2021 Jan 4.

17. Kanokrungrueng S, Rajatanavin N. Clinical outcomes of topical bimatoprost for non segmental facial vitiligo: a preliminary study. *J Cosmetic Dermatol.* 2021 Mar;20(3):812-8. doi: 10.1111/jocd.13648
18. Tovar-Garza A, Hinojosa JA, Hynan LS, Pandya AG. Addition of oral minipulse dexamethasone to narrowband ultraviolet B phototherapy and topical steroids helps arrest disease activity in patients with vitiligo. *Br J Dermatol.* 2019 Jan;180(1):193-4. doi: 10.1111/bjd.17150
19. Garza-Mayers AC, Kroshinsky D. Low-dose Methotrexate for Vitiligo. *Drugs Dermatol.* 2017 Jul;16(7):705-6.
20. Singh H, Kumaran MS, Bains A, Parsad D. A Randomized Comparative Study of Oral Corticosteroid Minipulse and Low-Dose Oral Methotrexate in the Treatment of Unstable Vitiligo. *Dermatology.* 2015;231(3):286-90. doi: 10.1159/000433424
21. Bishnoi A, Vinay K, Kumaran MS, Parsad D. Oral mycophenolatemofetil as a stabilizing treatment for progressive non-segmental vitiligo: results from a prospective, randomized, investigator-blinded pilot study. *Arch Dermatol Res.* 2021 Jul;313(5):357-65. doi: 10.1007/s00403-020-02108-8
22. Grimes PE, Hamzavi I, Lebwohl M, Ortonne JP, Lim HW. The efficacy of afamelanotide and narrowband UV-B phototherapy for repigmentation of vitiligo. *JAMA Dermatol.* 2013 Jan;149(1):68-73. doi: 10.1001/2013.jamadermatol.386
23. Lim HW, Grimes PE, Agbai O, Hamzavi I, Henderson M, Haddican M, et al. Afamelanotide and narrowband UV-B phototherapy for the treatment of vitiligo: a randomized multicenter trial. *JAMA Dermatol.* 2015 Jan;151(1):42-50. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.1875
24. Gamal AM, Rasha A, Moftah NH. Updates in surgical treatment of vitiligo. *JRAM.* 2021 Jan;2(1):118-27. doi: 10.21608/jram.2020.44431.1086
25. Daniel BS, Wittal R. Vitiligo treatment update. *Australas J Dermatol.* 2015 May;56(2):85-92. doi: 10.1111/ajd.12256

*Submitted 10.03.2022*

*Accepted 08.06.2022*

#### **Сведения об авторах:**

М.А. Катина – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет

E-mail: maryia26-77@mail.ru – Катина Мария Александровна

#### **Information about authors:**

M.A. Katina – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Dermatovenerology & Cosmetology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University

E-mail: maryia26-77@mail.ru – Mariya A. Katina

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.3.17>

## Потенциал точки перехода фиброза в цирроз как ключевого элемента в изучении роли сигнального пути Tweak/Fn14 при индуцированном фиброгенезе печени крыс

Е.И. Лебедева<sup>1</sup>, А.С. Бабенко<sup>2</sup>, А.Т. Щастный<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №3. – С. 17-26.

## The potential of the fibrosis/cirrhosis transition point as a key element for studying the role of the Ttweak/Fn14 signaling pathway in induced rat liver fibrogenesis

E.I. Lebedeva<sup>1</sup>, A.S. Babenka<sup>2</sup>, A.T. Shchastniy<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2022;21(3):17-26.

---

### Резюме.

Цель работы – получить максимально подробные данные о динамике уровня мРНК генов сигнального пути Tweak/Fn14 на морфологически подтвержденных стадиях фиброгенеза печени с использованием полуколичественной шкалы Ishak K.G.

Материал и методы. Фиброгенез печени у крыс Wistar индуцировали тиацетамидом в дозе 200 мг/кг веса животного два раза в неделю в течение 17 недель. Методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени изучали уровень мРНК генов *tweak*, *fn14* сигнального пути Tweak/Fn14. Для получения обзорных препаратов срезы печени окрашивали гематоксилином и эозином, а для выявления соединительной ткани – методом Маллори. Степень фиброза оценивали с использованием полуколичественной шкалы Ishak K.G.

Результаты. По истечении трех недель эксперимента (степень фиброза по шкале Ishak K.G. соответствовала F1) отметили рост мРНК гена *fn14* в 5 раз ( $p=0,029$ ) и падение мРНК гена *tweak* в 2 раза ( $p=0,001$ ) по сравнению с контрольной точкой. На терминальных стадиях фиброгенеза (степень фиброза F4/F5, переход фиброза в цирроз) установили максимальный рост уровня мРНК гена *fn14* в 8 раз ( $p=0,001$ ), но при этом на стадии цирроза (F5-F6) наблюдали минимальный уровень мРНК гена *tweak* (падение в 20 раз,  $p=0,001$ ) по сравнению с контрольной точкой. Заключение. При морфологически верифицированной трансформации фиброза печени в цирроз (точка m4, 9 недель эксперимента) на фоне максимальной экспрессии мРНК гена *fn14* установлена индукция экспрессии мРНК гена *tweak*. Подробное изучение точки перехода фиброза в цирроз требует дополнительного внимания и последующего изучения. Возможно, именно эта точка поможет раскрыть новые подробности о роли сигнального пути Tweak/Fn14 в процессе индуцированного химическими факторами фиброгенеза. В связи с этим требуются дополнительные исследования, направленные на получение еще более подробной информации с привязкой ассоциированных микроРНК, длинных не кодирующих РНК и пр. регуляторных элементов; эпигенетических и метаболитных параметров.

**Ключевые слова:** крысы Wistar; фиброгенез печени, сигнальный путь Tweak/Fn14, полуколичественная шкала Ishak K.G., уровень мРНК, полимеразная цепная реакция в режиме реального времени.

### Abstract.

**Objectives.** To obtain the most detailed data on the dynamics of the mRNA level of the Tweak/Fn14 signaling pathway genes at morphologically confirmed stages of liver fibrogenesis using the Ishak K.G. semi-quantitative scale.

**Material and methods.** Liver fibrogenesis in Wistar rats was induced with thioacetamide at a dose of 200 mg/kg animal weight twice a week during 17 weeks. Real-time PCR was used to study the level of mRNA of the *tweak* and *fn14* genes. Liver sections were stained with hematoxylin and eosin, as well as by the Mallory method. Fibrosis stage was assessed using the Ishak K.G. semi-quantitative scale.

**Results.** After three weeks of the experiment (the degree of fibrosis according to the Ishak K.G. scale corresponded to F1), a 5 times ( $p=0.029$ ) increase in mRNA of the *fn14* gene and a 2 times ( $p=0.001$ ) decrease in mRNA of the *tweak* gene were observed compared with the control point.

At the terminal stages of fibrogenesis (the degree of fibrosis F4/F5, the transition of fibrosis to cirrhosis), there was a maximum increase in the level of mRNA of the *fn14* gene – about 8 times ( $p=0.001$ ) compared with the control point. At the same time, at the stage of cirrhosis (F5-F6), the minimum level of mRNA of the *tweak* gene was observed (20-fold drop,  $p=0.001$ ) compared to the control point.

**Conclusions.** On the 9th week of the experiment, the transition of fibrosis to cirrhosis was morphologically proved. At this stage, the maximum mRNA level of the *fn14* gene was observed, as well as the induction of the *tweak* mRNA level. A detailed study of the transition point of fibrosis to cirrhosis requires additional attention and further study. Perhaps this point will help reveal new details about the role of the *Tweak/Fn14* signaling pathway in the process of chemically induced fibrogenesis. Additional studies are required to obtain even more detailed information, taking into account miRNAs, long non-coding RNAs, and other regulatory elements; epigenetic and metagenomic parameters.

**Keywords:** *Wistar rats, liver fibrogenesis, Tweak/Fn14 signaling pathway, Ishak K.G. semi-quantitative scale, mRNA level, real-time PCR.*

## Введение

Прогрессирующий фиброз печени приводит к возникновению цирроза, печеночной недостаточности, гепатоцеллюлярной карциноме и представляет собой одну из серьезных проблем в области здравоохранения [1-3]. В настоящее время молекулярные механизмы инициации и развития фиброгенеза не определены [4-6]. Тем не менее накопленные данные позволяют сделать выводы о вовлечении в этот процесс ряда сигнальных путей, например, таких как *Tweak/Fn14*. Особенность данного пути – это строго регламентированный характер его проявления, примером которого являются конкретные типы клеток, экспрессирующие лиганд и рецептор, и модуляция уровней их экспрессии в ответ на внешние раздражители [7-9].

Ключевыми элементами сигнального пути *Tweak/Fn14* являются: ген *tnfsf12* (*tweak*), кодирующий белок цитокин, который принадлежит к семейству факторов некроза опухоли (TNF), и ген *tnfrsf12* (*fn14/tweakr*), кодирующий соответствующий рецептор для связывания с *tweak*. В клетках человека обнаружено несколько альтернативных сплайс-вариантов мРНК гена *tweak*. Интересно то, что некоторые транскрипты пропускают последний экзон гена и продолжают во втором экзоне расположенного рядом гена *tnfsf13* [8, 9]. Белок-лиганд *tweak* отвечает

за активацию тех же путей, что и собственно фактор некроза опухолей, но в отличие от него куда более распространен в тканях. Он может встречаться как в свободной, так и в связанной с мембраной форме. В качестве цитокина, белок *tweak* контролирует процесс апоптоза, участвует в регуляции пролиферации и миграции клеток эндотелия сосудов, тем самым выступая ангиогенным фактором, способен стимулировать выработку провоспалительных цитокинов, включая IL8 (интерлейкин 8) [7].

Под воздействием каких-либо факторов, способных вызвать поражения печени исследователями отмечено повышение уровня экспрессии гена *fn14* (рецептора *tweak*). В то же время экспрессия самого лиганда *tweak* регистрируется преимущественно в макрофагах и натуральных киллерах. Показано, что взаимодействие лиганда *tweak* и рецептора *fn14* регулирует развитие фиброза в таких органах, как сердце, почки, кишечник, печень, мышцы, а также патогенез онкологических и аутоиммунных заболеваний [7-15].

Несмотря на то, что достигнут значительный прогресс в познании работы сигнального пути *Tweak/Fn14* при фиброгенезе органов еще многое предстоит изучить. Ученые сообщают о необходимости исследования роли комплекса *Tweak/Fn14* в зависимости от стадий заболевания. Понимание молекулярных процессов, приводящих к фиброзу органов, будет иметь решающее значе-

ние для разработки новых терапевтических стратегий [8-10].

Анализ литературных источников (PubMed, SpringerLink, Google Scholar и др.) показал, что за последние несколько лет ни одно исследование, посвященное изучению индуцированного фиброгенеза печени на экспериментальной модели, не смогло в полном объеме отразить изменения уровня мРНК генов сигнального пути Tweak/Fn14, что затрудняет выяснение роли этого пути. Полученные исследователями данные затрагивают ключевые этапы фиброгенеза, тем не менее значительная часть информации о процессе по тем или иным причинам теряется.

В связи с вышеизложенным цель настоящего исследования – получить максимально подробные данные о динамике уровня мРНК генов сигнального пути Tweak/Fn14 на морфологически подтвержденных стадиях фиброгенеза печени с использованием полуколичественной шкалы Ishak K.G.

## Материал и методы

### Эксперимент на животных

В эксперименте использовали 117 половозрелых крыс-самцов Wistar весом от 190-210 г. Фиброз и цирроз печени у животных индуцировали раствором тиацетамида (ТАА), который вводили в желудок с помощью зонда в дозе 200 мг/кг массы тела животного 2 раза в нед в течение 17 нед. С использованием генератора случайных чисел животных рандомизировали на 9 групп по 12 особей в каждой (m0 – контрольная, m1 – длительность воздействия ТАА 3 нед, m2 – длительность воздействия ТАА 5 нед, m3 – длительность воздействия ТАА 7 нед, m4 – длительность воздействия ТАА 9 нед, m5 – длительность воздействия ТАА 11 нед, m6 – длительность воздействия ТАА 13 нед, m7 – длительность воздействия ТАА 15 нед, m8 – длительность воздействия ТАА 17 нед). Для исследования уровня экспрессии мРНК генов сигнального пути TWEAK/Fn14 в динамике опытных крыс выводили из эксперимента через 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15 и 17 нед, а интактных – по окончании эксперимента. В ходе эксперимента погибло 9 животных.

Протокол исследования был одобрен на заседании Комиссии по биоэтике и гуманному обращению с лабораторными животными при учреждении образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский универси-

тет» (протокол № 6 от 03.01.2019). Все манипуляции с животными проводили в соответствии с рекомендациями Конвенции Совета Европы по охране позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях от 18.03.1986, Директиве Совета ЕЭС от 24.11.1986 и рекомендациям FELASA Working Group Report (1994-1996).

### Пробоподготовка

Животных выводили из эксперимента согласно разделению по группам (точки m0-m8). Немедленно после декапитации из большой левой доли печени крыс скальпелем забирали фрагменты органа диаметром не более 5 мм. Работа проводилась при температуре +20°C с жестким соблюдением временных интервалов – манипуляции с одним животным 100-140 секунд. После забора образцы помещали в криопробирки и далее в жидкий азот для транспортировки и хранения непосредственно до начала процедуры выделения суммарной РНК. Гомогенизацию отобранного материала осуществляли с использованием фарфоровых ступок и пестиков в присутствии жидкого азота, не допуская размораживания ткани.

### Выделение суммарной РНК

Выделение суммарной РНК из исследуемых образцов печени проводили с помощью набора реагентов «АртРНК MiniSpin» (ООО «АртБиоТех», Беларусь) согласно протоколу производителя. После процедуры выделения и очистки суммарную РНК элюировали с мини-колонок с помощью свободной от РНКаз milliQ воды, входящей в состав набора. Контроль качественных характеристик образцов выполняли с помощью электрофореза в агарозном геле (выборочно) без денатурирующих условий (1x TAE, 2% гель). Количество суммарной РНК после выделения определяли с помощью спектрофотометрии (длина волны 260 нм, Specord 250 (Analytic Jena, Германия)). Выборочно снимали спектр поглощения 220-340 нм.

### Обратная транскрипция

Синтез кДНК проводили с использованием олиго дТ праймеров и набора реагентов ArtMMLV Total (ООО «АртБиоТех», Беларусь) в соответствии с инструкцией производителя. Для одной реакции применяли одинаковое стартовое количество суммарной РНК 200 нг/реакцию.

### **Дизайн специфических олигонуклеотидных праймеров и флуоресцентно-меченых зондов**

Для дизайна использовали данные о последовательностях мРНК генов депонированных в базе данных NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>). В качестве молекулярных мишеней для оценки уровня мРНК генов сигнального пути Tweak/Fn14 выбрали: fn14 и tweak; в качестве кандидатов в референсные гены: sdha, hprt1 и hes1. Подробная информация о генах-мишенях и референсных генах представлена в таблице 1.

В случае наличия нескольких вариантов мРНК перед началом дизайна проводили их выравнивание с помощью бесплатного программного пакета Ugene v.33 (UniPro, Россия). Для дизайна использовали консервативные участки последовательности мРНК (позволяющие анализировать все известные альтернативные сплайс формы мРНК суммарно) с соблюдением правила о размещении одного или более олигонуклеотидов в месте соединения двух разных экзонов. Первичный дизайн осуществляли с помощью бесплатного онлайн-приложения Primer3 v. 0.4.0 (<http://bioinfo.ut.ee/primer3-0.4.0/>). Уникальность и специфичность полученных олигонуклеотидов проверяли с помощью онлайн сервиса Blast (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>). Анализ наличия стабильных

димеров и шпильчатых структур олигонуклеотидов и ампликонов, а также моделирование оптимальных условий ПЦР-РВ проводили с помощью бесплатного онлайн-программного пакета mFold (<http://unafold.rna.albany.edu/?q=mfold/DNA-Folding-Form>) и бесплатного онлайн-приложения OligoAnalyser (<https://www.idtdna.com/pages/tools/oligoanalyzer>). Последовательности олигонуклеотидов представлены в таблице 2.

### **Оценка уровня мРНК генов-мишеней методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ)**

При выполнении метода ПЦР-РВ использовали реагенты производства ОДО «Праймтех», Беларусь. Конечный объем реакционной смеси составлял 25 мкл и содержал все необходимые компоненты в следующих концентрациях и количествах: 2 мМ хлорида магния, 0,1 мМ смеси дезоксинуклеотидтрифосфатов, 500 нМ олигонуклеотидов, включая зонд для ПЦР-РВ, 1,25 ед. термостабильной Taq ДНК-полимеразы с соответствующим буферным раствором. Режим термоциклирования: +95°C – 2 мин, затем 40 циклов: +95°C – 5 сек, +60°C – 45 сек. Детекция по каналу FAM после каждого цикла. В работе использовали оборудование производства

Таблица 1 – Характеристика генов-мишеней и кандидатов в референсные гены

| Название гена    | Статус                      | NCBI Gene ID | Референсная последовательность мРНК | Кодируемый белок                                                                                                                 |
|------------------|-----------------------------|--------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tnfrsf12a (fn14) | мишень                      | 302965       | NM_181086.3                         | член суперсемейства рецепторов фактора некроза опухолей 12A, TNF receptor superfamily member 12A                                 |
| Tnfrsf12 (tweak) | мишень                      | 360548       | NM_001001513.2                      | член суперсемейства фактора некроза опухоли 12, TNF superfamily member 12                                                        |
| Hprt1            | кандидат в референсные гены | 24465        | NM_012583.2                         | гипоксантин фосфорибозил трансфераза, hypoxanthine phosphoribosyltransferase 1                                                   |
| Sdha             | кандидат в референсные гены | 157074       | NM_130428.1                         | субъединица А флавопротеина, входящего в комплекс сукцинат дегидрогеназы, succinate dehydrogenase complex flavoprotein subunit A |
| Hes1*            | кандидат в референсные гены | 29577        | NM_024360.4                         | фактор транскрипции 1 семейства bHLH (basic helix-loop-helix), hes family bHLH transcription factor 1                            |

Примечание: \* – ген hes1 использован в качестве кандидата в референсные гены, поскольку в предварительных экспериментах показал высокий уровень стабильности экспрессии, первоначально рассматривался как ген-мишень.

Таблица 2 – Последовательности специфических олигонуклеотидных праймеров и флуоресцентно-меченых зондов

| Ген   | Последовательность олигонуклеотида, 5' → 3' |                                |
|-------|---------------------------------------------|--------------------------------|
| fn14  | Прямой                                      | GGATGCGCAGCAGCAC               |
|       | Обратный                                    | CAAAACCAGGGCCAGACTAA           |
|       | Зонд                                        | FAM-CCTGCCCCACTTCAGGATGCT-BHQ1 |
| tweak | Прямой                                      | CCCATTATGAGGTTTCATCCAC         |
|       | Обратный                                    | TCTCTTCCCAGCCACTCACT           |
|       | Зонд                                        | FAM-GACAGGATGGAGCACAGGCA-BHQ1  |
| hprt1 | Прямой                                      | GGACAGGACTGAAAGACTTGCT         |
|       | Обратный                                    | ACAGAGGGCCACAATGTGAT           |
|       | Зонд                                        | FAM-CATGAAGGAGATGGGAGGCC-BHQ1  |
| sdha  | Прямой                                      | CCCACAGGTATCTATGGTGCT          |
|       | Обратный                                    | TTGGCTGTTGATGAGAATGC           |
|       | Зонд                                        | FAM-CATCACAGAAGGGTGCCGTG-BHQ1  |
| hes1  | Прямой                                      | GAAAGATAGCTCCCGGCATT           |
|       | Обратный                                    | CGGAGGTGCTTCACTGTCACT          |
|       | Зонд                                        | FAM-CCAAGCTGGAGAAGGCAGACA-BHQ1 |

компании BioRad (прибор CFX96touch, США). Критерием успешной оптимизации считали наименьший показатель цикла амплификации. Эффективность реакций определяли с помощью метода стандартной кривой и серий разведений, концентрированных образцов кДНК. Шаг 5 раз. Критерием удовлетворительной эффективности считали не менее 95%. Все реакции проводили в триплетах. В каждой экспериментальной и контрольной группах все 12 образцов анализировали отдельно для получения наибольшей достоверности и учета внутригрупповой вариации, фенотипической гетерогенности уровня экспрессии генов. Процентное соотношение генов-мишеней в разных контрольных точках (m0-m8) определяли на основании относительного уровня экспрессии и данных стандартной кривой (процентное отношение значений  $C_q$ ).

В качестве референсного гена для нормализации данных ПЦР-РВ использовали *hes1*, характеризующийся наименьшим разбросом значений во всех контрольных точках. Уровень мРНК этого гена в предварительном исследовании (данные не приводятся) не показал ответа на экспериментальное воздействие в течение всего периода наблюдений (17 нед.), а вариация уровня его мРНК внутри одного эксперимента от животного к животному варьировала в пределах 1 цикла. Использование *sdha* и *hprt1*, а также их комбинации не повышало точность оценки и не вносило принципиальных изменений в конечные расчеты.

### Морфологические методы исследования

При выполнении гистологического исследования образцы печени фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина на фосфатном буфере в течение 24 часов. Обработку фиксированного материала, заливку ткани парафином, изготовление срезов толщиной 4 мкм и окраску осуществляли по общепринятой методике. В работе использовали следующее оборудование: автомат для гистологической обработки ткани (STP-120, тип карусель, Thermo Fisher Scientific, Германия); станцию для заливки ткани парафином (EC350, Thermo Fisher Scientific, Германия); ротационный микротом (HM340E, MICROM, Laborgerate GmbH, Германия); автоматический программируемый прибор для цитологических и гистологических исследований (HMS70, Thermo Fisher Scientific, Германия). Срезы печени окрашивали гематоксилином и эозином, а также методом Маллори. Гистологические препараты изучали с использованием микроскопа OLYMPUS BX51 (Япония) при увеличении объективов 10×, 20×, 40× и компьютерных программ ImageScope Color и cellSens Standard. Степень фиброза оценивали с использованием полуколичественной шкалы Ishak K.G. [16].

### Статистические методы анализа

Результаты количественных измерений оценивали с использованием программ Statistica 10.0 фирмы StatSoft, IBM SPSS Statistics 23.0,

Microsoft Office Excel. В выборках по каждой нед эксперимента определяли нормальность частотного распределения признака по критерию Шапиро-Уилка. О достоверности различий изучаемых признаков с нормальным частотным распределением судили по t-критерию Стьюдента. При отличии частотного распределения признака от нормального использовали U-критерий Манна-Уитни. Изучение значимости влияния нед эксперимента (стадии фиброза/цирроза) на исследуемые признаки проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа.

## Результаты и обсуждение

Фиброз печени регулируется сложной сетью молекулярных сигналов, которые до сих пор исследуются и идентифицируются. В последнее десятилетие в ряде экспериментальных работ сообщалось о роли сигнального пути Tweak/Fn14 в развитии фиброза печени. Однако его вклад в данный процесс еще далек от понимания [7-9, 15].

При оценке результатов метода ПЦР-РВ в группе контрольных животных (точка m0) уровень мРНК генов fn14 и tweak был принят за единицу. На рисунке 1 представлена динамика уровня мРНК гена fn14 на протяжении всего эксперимента (точки m0-m8). Морфологический анализ печени интактных крыс соответствовал критериям нормы. Степень фиброза по шкале Ishak K.G. была равной F0.

По истечении трех нед эксперимента (точка m1) на фоне выявленного фиброза печени (его степень по шкале Ishak K.G. соответствовала F1) наблюдали рост мРНК гена fn14 в 5 раз ( $p=0,029$ ) по сравнению с контрольной точкой m0. Похожее поведение этого параметра отмечалось в ряде работ, посвященных изучению фиброгенеза [9, 12, 17]. По-видимому, это связано с нарастанием воспаления в поврежденной паренхиме печени. Согласно литературным данным, в условиях физиологической нормы уровень fn14 остается достаточно низким [7].

На терминальных стадиях фиброгенеза, в точке m4 (степень фиброза по шкале Ishak K.G. соответствовала F4/F5, переход фиброза в цирроз) выявили максимальный рост уровня мРНК гена fn14 в 8 раз ( $p=0,001$ ) по сравнению с точкой m0. В этой же точке установили максимальный разброс значений от животного к животному. Интересно отметить, что в дальнейшем при переходе фиброза в цирроз (точки m5-m8) уровень fn14 заметно снизился, однако не достигал значений контрольной точки m0 и не были статистически значимым ( $p>0,05$ ).

Следует обратить особое внимание на тот факт, что в абсолютном большинстве работ отечественных и зарубежных авторов исследователи используют недостаточное количество исследуемых точек при моделировании фиброза [7, 8, 18]. На рисунке 1 представлены данные по 9 точкам. Точки m0 и m4-m5, а также m6, точнее стадии

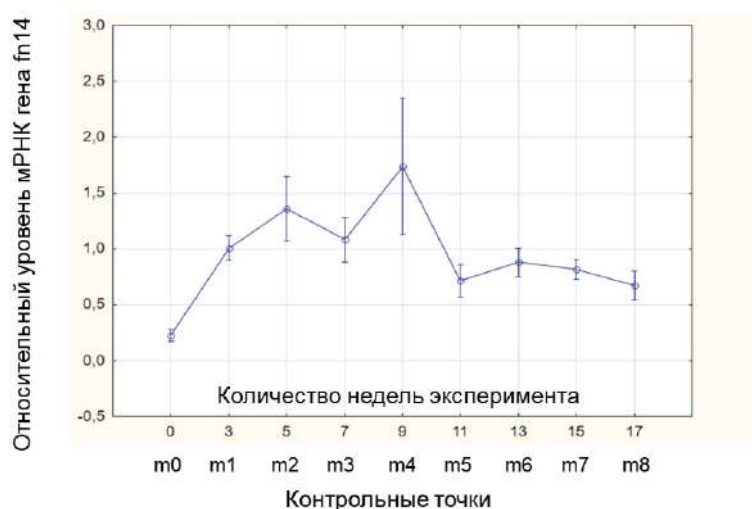


Рисунок 1 – Изменение уровня мРНК гена fn14 в ходе моделирования фиброза в печени крыс.

Уровень мРНК представлен безразмерными единицами – нормализованные данные относительно референсного гена hes1. Для каждой контрольной точки представлены доверительные интервалы значений

фиброза, фигурируют в подобных работах. Однако видно, что более детальное рассмотрение как минимум точек m4 и m5 просто необходимо для правильного понимания процесса перехода фиброза в цирроз. Наряду с этим точки m1-m3 также требуют дополнительного внимания в особенности потому, что здесь важно отследить индивидуальную реакцию модельных животных на индуцирующий фактор. Разброс значений уровня мРНК гена fn14 дает отчетливо понять, что животные проходят стадии фиброза асинхронно ввиду индивидуальных различий внутри группы.

В отличие от гена fn14, уровень мРНК его лиганда (tweak) статистически значимо понизился. На рисунке 2 представлена динамика уровня мРНК гена tweak на протяжении всего эксперимента (точки m0-m8).

Максимальный разброс значений от животного к животному установлен в контрольной точке (m0). Согласно литературным данным белок-лиганд tweak отвечает за активацию тех же путей, что и фактор некроза опухолей, но в отличие от него куда более распространен в тканях. В норме он может встречаться как в свободной, так и в связанной с мембраной форме. В качестве цитокина, белок tweak контролирует процесс апоптоза, участвует в регуляции пролиферации и миграции клеток эндотелия сосудов, способен стимулировать выработку провоспалительных цитокинов [7, 13]. Возможно, большой разброс значений в точке m0 связан с описанными выше фактами.

Падение уровня мРНК гена tweak в точке m1 не превышало 2 раз, однако являлось статистически значимым по сравнению с контрольной точкой m0 ( $p=0,001$ ). Вероятно, это изменение не было критичным в количественном плане и позволяло комплексу Tweak/Fn14 выполнять свою роль в процессах фиброгенеза. Известно, что комплекс Tweak/Fn14 стимулирует выработку коллагена и его разрушение за счет активации ММР (матриксные металлопротеиназы) и TIMP (ингибиторы металлопротеиназ), но в целом оказывает эффект накопления соединительной ткани в органах [7]. С другой стороны, он активирует пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественников что выражается в синтезе, накоплении соединительной ткани и прогрессировании фиброза. Также показано, что комплекс Tweak/Fn14 способен ингибировать дифференцировку клеток-предшественников [8, 10]. Каким образом связывание tweak с рецептором fn14 запускает противоречивые реакции еще предстоит изучить.

В точке m4 (степень фиброза по шкале Ishak K.G. соответствовала F4/F5, переход фиброза в цирроз) как и в случае с уровнем мРНК гена fn14, наблюдали относительный рост уровня мРНК гена tweak по сравнению с m2 и m3 (F2-F4, фиброгенез). Вероятно, переход фиброза в цирроз сопровождается активацией механизмов, регулируемых Tweak/Fn14 даже несмотря на угнетение экспрессии гена tweak в ходе фиброгенеза. Интересно, что на стадии цирроза (F5-F6) в точках m5-m8 отме-

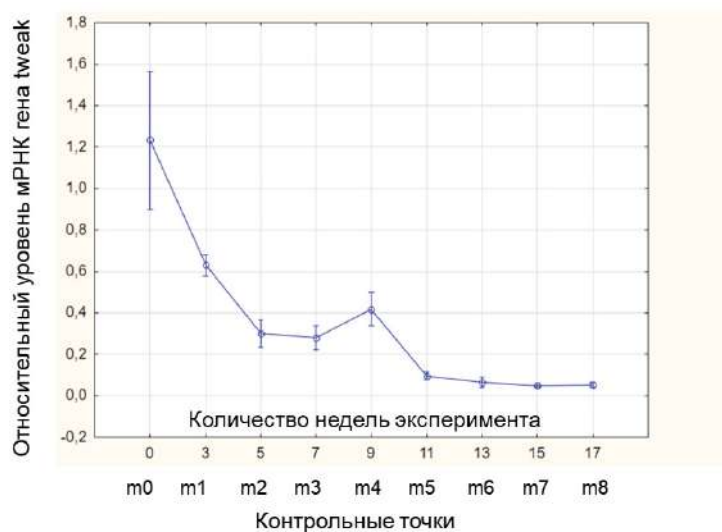


Рисунок 2 – Изменение уровня мРНК гена tweak в ходе моделирования фиброза в печени крыс.

Уровень мРНК представлен безразмерными единицами – нормализованные данные относительно референсного гена hes1. Для каждой контрольной точки представлены доверительные интервалы значений

чали минимальный уровень мРНК гена *tweak* по сравнению как с контрольной точкой *m0*, так и по сравнению с точкой *m4*. Максимальное падение уровня мРНК гена *tweak* достигла 20 раз ( $p=0,001$ ) по сравнению как с контрольной точкой.

В норме уровень мРНК *tweak* в печени взрослых крыс является одним из самых низких по отношению к другим органам и в разы уступает уровню в легких и сердце. Аналогичная картина характерна и для рецептора *fn14*, причем их относительное процентное отношение в норме описано как примерно одинаковое или отличающееся не более чем в 2-3 раза с преобладанием *tweak* [19]. В работе [17] показано, что в ходе фиброза как *tweak*, так и его рецептор *fn14* активируются и их уровень возрастает. Однако в рамках нашей работы мы зафиксировали лишь рост уровня *fn14* при статистически значимом снижении уровня *tweak*. Вероятно, количество активных комплексов *Tweak/Fn14* при этом поддерживалось на необходимом уровне для реализации всех ассоциированных процессов.

Мы оценили относительное процентное соотношение мРНК генов-мишеней. Данные представлены в таблице 3.

Как видно из нее, в ходе эксперимента уровень мРНК гена *fn14* непрерывно увеличивал процентное отношение с уровнем мРНК гена *tweak*. Является ли это следствием попытки компенсировать нехватку активных комплексов *Tweak/Fn14* или, наоборот, не связано с этим процессом, а является следствием вовлечения гена *fn14* в иные процессы, остается невыясненным и требует дальнейшего изучения.

### Заключение

Подробный анализ изменений уровня мРНК генов *tweak* и *fn14* позволил выявить, что внутри-

групповая вариация этих параметров у экспериментальных животных на разных стадиях фиброза является недооцененным фактором и требует дальнейшего изучения. Установлено, что уровень мРНК гена *tweak* характеризуется низкой внутригрупповой вариацией на всех стадиях фиброза, однако в условиях нормы наблюдается высокая степень гетерогенности этого параметра. Напротив, уровень мРНК гена *fn14* показывает минимальную вариацию внутри группы в норме.

В некоторых работах отмечается рост *tweak* и *fn14* при фиброгенезе. Часто это оценивается на уровне белка. В нашем случае мы изучали только уровень мРНК генов. Принимая во внимание широкий спектр функций, которые выполняют *tweak* и *fn14* в клетке, можно предположить, что в ответ на индукцию фиброза лишь часть активных комплексов *Tweak/Fn14* идут на обеспечение самого процесса. Рост *fn14* на фоне падения *tweak* может быть объяснен и попыткой системы компенсировать нехватку активных комплексов *Tweak/Fn14* из-за снижения уровня мРНК *tweak*.

При морфологически верифицированной трансформации фиброза печени в цирроз (точка *m4*, 9 недель эксперимента) на фоне максимального уровня мРНК гена *fn14* установлена индукция уровня мРНК *tweak*. Мы считаем, что подробное изучение точки перехода фиброза в цирроз требует дополнительного внимания и последующего изучения. Возможно, именно эта точка поможет раскрыть новые подробности о роли сигнального пути *Tweak/Fn14* в процессе индуцированного химическими факторами фиброгенеза.

Касательно полученных нами результатов о статистически значимом снижении уровня мРНК гена *tweak* стоит отметить, что на данный показатель влияет большое количество факторов, контроль за которыми в настоящее время затруднен

Таблица 3 – Относительное содержание мРНК *tweak* и *fn14* в процентах

| Контрольная точка | Уровень мРНК <i>tweak</i> , % | Уровень мРНК <i>fn14</i> , % | Соотношение <i>tweak/fn14</i> (окр) |
|-------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------------|
| <i>m0</i>         | 82,6                          | 17,4                         | 5:1                                 |
| <i>m1</i>         | 38,1                          | 61,9                         | 1:1,6                               |
| <i>m2</i>         | 15,8                          | 84,2                         | 1:5                                 |
| <i>m3</i>         | 18,5                          | 81,5                         | 1:4                                 |
| <i>m4</i>         | 23,2                          | 76,8                         | 1:3                                 |
| <i>m5</i>         | 14,3                          | 85,7                         | 1:6                                 |
| <i>m6</i>         | 5,9                           | 94,1                         | 1:16                                |
| <i>m7</i>         | 5,3                           | 94,7                         | 1:17                                |
| <i>m8</i>         | 6,1                           | 93,9                         | 1:15                                |

или вовсе невозможен внутри живой модельной системы. Мы предполагаем, что на результаты настоящего исследования, а также аналогичных работ может влиять: конкретный тип повреждающего печень агента, микроокружение, температура, влажность, возраст и пол модельных животных, а также наличие неописанных пока альтернативных сплайс-форм мРНК генов-мишеней.

В связи с этим требуются дополнительные исследования, направленные на получение еще более подробной информации с привязкой ассоциированных микроРНК, длинных не кодирующих РНК и пр. регуляторных элементов; эпигенетических и метагеномных параметров.

**Источник финансирования:** Работа выполнена в рамках проекта задания государственной программы научных исследований «Изучить роль экспрессии генов NOTCH- и TWEAK-сигнальных путей, участвующих в процессах пролиферации и дифференцировки клеток печени в норме и при ее токсическом поражении» (номер государственной регистрации 20190107).

**Funding:** The research was conducted within the frames of the theme task of the State Research Programs (GPNI) of the Republic of Belarus «To study the role of expression of the NOTCH- and TWEAK signaling pathways genes, participating in the processes of proliferation and differentiation of liver cells in the norm and in case of its toxic damage» (№ GR 20190107).

## Литература

1. The burden of liver cirrhosis and underlying etiologies: results from the global burden of disease study 2017 / M. Zhai [et al.] // Aging (Albany NY). 2021 Jan. Vol. 13, N 1. P. 279–300. doi: 10.18632/aging.104127
2. Burden of liver diseases in the world / S. K. Asrani [et al.] // J. Hepatol. 2019 Jan. Vol. 70, N 1. P. 151–171. doi: 10.1016/j.jhep.2018.09.014
3. Cirrhotic portal hypertension: From pathophysiology to novel therapeutic / L. S. Gunarathne [et al.] // World J. Gastroenterol. 2020 Oct. Vol. 26, N 40. P. 6111–6140. doi: 10.3748/wjg.v26.i40.6111
4. George, J. Molecular mechanisms in the pathogenesis of N-nitrosodimethylamine induced hepatic fibrosis / J. George, M. Tsuchishima, M. Tsutsumi // Cell. Death Dis. 2019 Jan. Vol. 10, N 1. P. 18. doi: 10.1038/s41419-018-1272-8
5. Roehlen, N. Liver fibrosis: mechanistic concepts and therapeutic perspectives / N. Roehlen, E. Crouch, T. F. Baumert // Cells. 2020 Apr. Vol. 9, N 4. P. 875. doi: 10.3390/cells9040875
6. Tadokoro, T. Diagnosis and Therapeutic Management of Liver Fibrosis by MicroRNA / T. Tadokoro, A. Morishita, T. Masaki // Int. J. Mol. Sci. 2021 Jul. Vol. 22, N 15. 8139. doi: 10.3390/ijms22158139
7. Zhang, Y. TWEAK/Fn14 axis is an important player in fibrosis / Y. Zhang, W. Zeng, Y. Xia // J. Cell. Physiol. 2021 May. Vol. 236, N 4. P. 3304–3316. doi: 10.1002/jcp.30089
8. Interaction of TWEAK with Fn14 leads to the progression of fibrotic liver disease by directly modulating hepatic stellate cell proliferation / A. Wilhelm [et al.] // J. Pathol. 2016 May. Vol. 239, N 1. P. 109–121. doi: 10.1002/path.4707
9. TWEAK and LTβ Signaling during Chronic Liver Disease / B. J. Dwyer [et al.] // Front Immunol. 2014 Feb. Vol. 5. P. 39. doi: 10.3389/fimmu.2014.00039
10. Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis is a mitogen for liver progenitor cells / J. E. E. Tirnitz-Parker [et al.] // Hepatology. 2010 Jul. Vol. 52, N 1. P. 291–302. doi: 10.1002/hep.23663
11. Blanco-Colio, L. M. TWEAK/Fn14 Axis: A Promising Target for the Treatment of Cardiovascular Diseases / L. M. Blanco-Colio // Front Immunol. 2014 Jan. Vol. 5. P. 3. doi: 10.3389/fimmu.2014.00003
12. Wang, X. Tumor Necrosis Factor Receptor Mediates Fibroblast Growth Factor-Inducible 14 Signaling / X. Wang, S. Xiao, Y. Xia // Cell. Physiol. Biochem. 2017 Sep. Vol. 43, N 2. P. 579–588. doi: 10.1159/000480530
13. Wajant, H. The TWEAK-Fn14 system as a potential drug target / H. Wajant // Br. J. Pharmacol. 013 Oct. Vol. 170, N 4. P. 748–764. doi: 10.1111/bph.12337
14. Evaluation of Computationally Designed Peptides against TWEAK, a Cytokine of the Tumour Necrosis Factor Ligand Family / M. Badia-Villanueva [et al.] // Int. J. Mol. Sci. 2021 Jan. Vol. 22, N 3. 1066. doi: 10.3390/ijms22031066
15. TWEAK/Fn14 signalling promotes cholangiocarcinoma niche formation and progression // B. J. Dwyer [et al.] // J. Hepatol. 2021 Apr. Vol. 74, N 4. P. 860–872. doi: 10.1016/j.jhep.2020.11.018
16. Prognostic value of Ishak fibrosis stage: findings from the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial / J. E. Everhart [et al.] // Hepatology. 2010 Feb. Vol. 51, N 2. P. 585–594. doi: 10.1002/hep.23315
17. TWEAK-Fn14 Signaling Activates Myofibroblasts to Drive Progression of Fibrotic Kidney Disease / I. G. Gomez [et al.] // J Am Soc Nephrol. 2016 Dec. Vol. 27, N 12. P. 3639–3652. doi: 10.1681/ASN.2015111227
18. Регуляция пролиферации гепатоцитов после субтотальной резекции печени крыс / А. В. Ельчанинов [и др.] // Гены и клетки. 2018. Т. 13, № 4. С. 37–42. doi: 10.23868/201812045
19. A rat RNA-Seq transcriptomic BodyMap across 11 organs and 4 developmental stages / Y. Yu [et al.] // Nat. Commun. 2014. Vol. 5. – 3230. doi: 10.1038/ncomms4230

Поступила 29.03.2022 г.

Принята в печать 08.06.2022 г.

## References

1. Zhai M, Long J, Liu S, Liu C, Li L, Yang L, et al. The burden of liver cirrhosis and underlying etiologies: results from the global burden of disease study 2017. *Aging* (Albany NY). 2021 Jan;13(1):279-300. doi: 10.18632/aging.104127
2. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the World J Hepatol. 2019 Jan;70(1):151-71. doi: 10.1016/j.jhep.2018.09.014
3. Gunarathne LS, Rajapaksha H, Shackel N, Angus PW, Herath CB. Cirrhotic portal hypertension: From pathophysiology to novel therapeutic. *World J Gastroenterol*. 2020 Oct;26(40):6111-40. doi: 10.3748/wjg.v26.i40.6111
4. George J, Tsuchishima M, Tsutsumi M. Molecular mechanisms in the pathogenesis of N-nitrosodimethylamine induced hepatic fibrosis. *Cell Death Dis*. 2019 Jan;10(1):18. doi: 10.1038/s41419-018-1272-8
5. Roehlen N, Crouchet E, Baumert TF. Liver fibrosis: Mechanistic concepts and therapeutic perspectives. *Cells*. 2020 Apr;9(4):875. doi: 10.3390/cells9040875
6. Tadokoro T, Morishita A, Masaki T. Diagnosis and Therapeutic Management of Liver Fibrosis by MicroRNA. *Int J Mol Sci*. 2021 Jul;22(15):8139. doi: 10.3390/ijms22158139
7. Zhang Y, Zeng W, Xia Y. TWEAK/Fn14 axis is an important player in fibrosis. *J Cell Physiol*. 2021 May;236(5):3304-16. doi: 10.1002/jcp.30089.
8. Wilhelm A, Shepherd EL, Amatucci A, Munir M, Reynolds G, Humphreys E, et al. Interaction of TWEAK with Fn14 leads to the progression of fibrotic liver disease by directly modulating hepatic stellate cell proliferation. *J Pathol*. 2016 May;239(1):109-21. doi: 10.1002/path.4707
9. Dwyer BJ, Olynyk JK, Ramm GA, Timnitz-Parker JE. TWEAK and LT $\beta$  Signaling during Chronic Liver Disease. *Front Immunol*. 2014 Feb;5:39. doi: 10.3389/fimmu.2014.00039
10. Timnitz-Parker JEE, Viebahn CS, Jakubowski A, Klopeic BRS, Olynyk JK, Yeoh GCT, et al. Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis is a mitogen for liver progenitor cells. *Hepatology*. 2010 Jul;52(1):291-302. doi: 10.1002/hep.23663
11. Blanco-Colio LM. TWEAK/Fn14 Axis: A Promising Target for the Treatment of Cardiovascular Diseases. *Front Immunol*. 2014 Jan;5:3. doi: 10.3389/fimmu.2014.00003
12. Wang X, Xiao S, Xia Y. Tumor Necrosis Factor Receptor Mediates Fibroblast Growth Factor-Inducible 14 Signaling. *Cell Physiol Biochem*. 2017 Sep;43(2):579-88. doi: 10.1159/000480530
13. Wajant H. The TWEAK-Fn14 system as a potential drug target. *Br J Pharmacol*. 2013 Oct;170(4):748-64. doi: 10.1111/bph.12337
14. Badia-Villanueva M, Defaus S, Foj R, Andreu D, Oliva B, Sierra A, et al. Evaluation of Computationally Designed Peptides against TWEAK, a Cytokine of the Tumour Necrosis Factor Ligand Family. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan;22(3):1066. doi: 10.3390/ijms22031066
15. Dwyer BJ, Jarman EJ, Gogoi-Tiwari J, Ferreira-Gonzalez S, Boulter L, Guest RV, et al. TWEAK/Fn14 signalling promotes cholangiocarcinoma niche formation and progression. *J Hepatol*. 2021 Apr;74(4):860-72. doi: 10.1016/j.jhep.2020.11.018. Epub 2020 Nov 19
16. Everhart JE, Wright EC, Goodman ZD, Dienstag JL, Hoefs JC, Kleiner DE, et al. Prognostic value of Ishak fibrosis stage: findings from the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial. *Hepatology*. 2010 Feb;51(2):585-94. doi: 10.1002/hep.23315
17. Gomez IG, Roach AM, Nakagawa N, Amatucci A, Johnson BG, Dunn K, et al. TWEAK-Fn14 Signaling Activates Myofibroblasts to Drive Progression of Fibrotic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Dec;27(12):3639-52. doi: 10.1681/ASN.2015111227
18. Elchaninov AV, Makarov AV, Vorobeva IG, Kananykhina EI, Lokhonina AV, Glinkina VV, et al. Regulation of hepatocyte proliferation after subtotal liver resection in rats. *Geny Kletki*. 2018;13(4):37-42. (In Russ.) doi: 10.23868/201812045
19. Yu Y, Fuscoe JC, Zhao C, Guo C, Jia M, Qing T, et al. A rat RNA-Seq transcriptomic BodyMap across 11 organs and 4 developmental stages. *Nat Commun*. 2014 Feb;5:3230. doi: 10.1038/ncomms4230

Submitted 29.03.2022

Accepted 08.06.2022

## Сведения об авторах:

Е.И. Лебедева – к.б.н., доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0003-1309-4248>

E-mail: lebedeva.ya-elenale2013@yandex.ru – Лебедева Елена Ивановна

А.С. Бабенко – к.х.н., доцент кафедры биоорганической химии, Белорусский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-5513-970X>

А.Т. Щастный – д.м.н., профессор, ректор, зав. кафедрой госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0003-2796-4240>

## Information about authors:

E.I. Lebedeva. – Candidate of Biological Sciences associate professor of the Chair of Histology, Cytology and Embryology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0003-1309-4248>

E-mail: lebedeva.ya-elenale2013@yandex.ru – Elena I. Lebedeva

A.S. Babenka – Candidate of Chemical Sciences, associate professor of the Chair of Bioorganic chemistry, Belarusian State Medical University, <https://orcid.org/0000-0003-1309-4248>

A.T. Shchastnyy – Doctor of Medical Sciences, professor, rector, head of the Chair of Hospital Surgery with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0003-2796-4240>

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.3.27>

## Генетические особенности, связанные с обменом интерлейкинов у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой вследствие вирусного гепатита С

Г.И. Юпатов<sup>1</sup>, В.А. Прищепенко<sup>1</sup>, З.Г. Юпатова<sup>2</sup>, О.А. Прищепенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>6-я городская клиническая больница, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №3. – С. 27-34.

## Genetic peculiarities associated with interleukins exchange in patients with hepatocellular carcinoma resulting from viral hepatitis C

H.I. Yupatau<sup>1</sup>, V.A. Pryshchепенka<sup>1</sup>, Z.G. Yupatava<sup>2</sup>, O.A. Pryshchепенka<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup>The 6th City Clinical Hospital, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2022;21(3):27-34.

---

### Резюме.

Механизмы образования гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) остаются не до конца изученными. Имеются определенные генетические особенности, связанные с развитием ГЦК. Целью исследования являлось установить генетические особенности, связанные с интерлейкиновой стимуляцией и ассоциированные с развитием гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с вирусным гепатитом С (ВГС).

Материал и методы. Генетические особенности пациентов с заболеваниями печени определялись путем сравнительного анализа экспрессии генов в тканях печени на основании результатов секвенирования, размещенных в открытых базах данных у 72 пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, вследствие гепатита С и 24 пациентов без поражения печени.

Результаты. У пациентов с ГЦК-ВГС наблюдается повышенная экспрессия 4330 (7,93%) генов и сниженная экспрессия 693 (1,27%) генов по сравнению со здоровыми лицами. Среди сигнальных путей, связанных с активностью интерлейкинов так же, как и у пациентов с ГЦК-ВГС наибольшее число генов вовлечено в сигнальный путь интерлейкина-11, IL-1, IL-4 и IL-13, IL-10.

Заключение. Установлена повышенная выработка провоспалительных цитокинов IL-1, 4, 6, 8, 13, обеспечивающих преимущественно гиперэкспрессию генов, связанных с JAK/STAT сигнальным путем. В то же время наблюдается выработка противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10, 11, обеспечивающих рост и пролиферацию клеток, ангиогенез, регуляцию процессов апоптоза.

**Ключевые слова:** гепатоцеллюлярная карцинома, вирусный гепатит С, рак печени, интерлейкин, сигнальный путь, секвенирование.

### Abstract.

The mechanisms of hepatocellular carcinoma (HCC) formation still remain poorly understood. There are certain genetic features associated with the development of HCC.

**Objectives.** To establish genetic peculiarities connected with interleukin stimulation and associated with the development of hepatocellular carcinoma in patients with viral hepatitis C (HCV).

**Material and methods.** Genetic features of patients with liver diseases were determined by comparative analysis of gene expression in liver tissues based on the sequencing results available in open databases in 72 patients with hepatocellular carcinoma due to hepatitis C and 24 patients without any liver damage.

Results. In patients with HCC-HCV, there is an increased expression of 4330 (7.93%) genes and a reduced expression of 693 (1.27%) genes compared with healthy individuals. Among the signaling pathways associated with the activity of interleukins (IL), as well as in patients with HCC-HCV, the largest number of genes is involved in the signaling pathway of interleukin-11, IL-1, IL-4 and IL-13, IL-10.

Conclusions. An increased production of pro-inflammatory cytokines IL-1, 4, 6, 8, 13, that predominantly provide for overexpression of genes associated with the JAK/STAT signaling pathway has been established. At the same time, the production of anti-inflammatory cytokines, such as IL-10, 11, ensuring cell growth and proliferation, angiogenesis, and regulation of apoptosis processes is observed.

Keywords: *hepatocellular carcinoma, viral hepatitis C, liver cancer, interleukin, signaling pathway, sequencing.*

## Введение

Развитие гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) у пациентов с циррозом печени, вызванным вирусом гепатита С (ВГС), остается актуальной проблемой в настоящее время. При этом механизмы образования опухоли остаются не до конца изученными. Имеются определенные генетические особенности, связанные с развитием ГЦК.

Pengfei Guo и соавторы провели мета-анализ, который показал, что полиморфизм гена TGF- $\beta$ 1-509C/T связан с развитием цирроза печени у пациентов с гепатит В/С вирусной инфекцией [1]. Так же Peng-Fei Guo и др. изучали связь полиморфизма генов IL10 и показали, что GCC гаплотип гена связан с тяжестью цирроза печени, -819T аллель увеличивает риск развития цирроза печени [2]. Simonas Juzenas и соавторы показали, что аллель C282Y гена HFE ассоциирован с развитием цирроза печени в литовской популяции [3]. Zhenglu Wang и другие показали взаимосвязь генов SRL, TTC26, CPSF2, TAF3, C16orf46 and CSN1S1 с развитием гепатоцеллюлярной карциномы [4]. Ourania M. и соавторы изучали генетические маркеры гепатоцеллюлярной карциномы и установили взаимосвязь с геном polo-like kinase 1. Как считают авторы, PLK-1 может быть целевой точкой для таргетной терапии заболевания [5].

Кроме того, имеются изменения цитокинового статуса у пациентов с ГЦК-ВГС. Иммунные механизмы при заболеваниях печени приводят к повреждению клеток печени и нарушению пролиферации тканей и развитию опухолевого процесса.

Цель исследования – установить генетические особенности, связанные с интерлейкиновой стимуляцией и ассоциированные с развитием гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с вирусным гепатитом С.

## Материал и методы

Генетические особенности пациентов с заболеваниями печени определялись путем сравнительного анализа экспрессии генов в тканях печени на основании результатов секвенирования, размещенных в открытых базах данных. Для установления генетических особенностей были сформированы выборки пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой вследствие гепатита С (ГЦК-ВГС) – 72 человека и пациентов без поражения печени – 24 человека. Для этого использовались следующие базы данных E-GEOD-17548, 19665, 14323, 17967, 58979, 59492.

Анализ результатов проводился с помощью программного обеспечения Transcriptom analysis console 4.0 (Thermo Fisher Scientific inc.).

## Результаты и обсуждение

### *Генетические особенности пациентов с заболеваниями печени*

У пациентов с ГЦК-ВГС наблюдается повышенная экспрессия 4330 (7,93%) генов и сниженная экспрессия 693 (1,27%) генов по сравнению со здоровыми лицами. Среди сигнальных путей, связанных с активностью интерлейкинов так же, как и у пациентов с ГЦК-ВГС, наибольшее число генов вовлечено в сигнальный путь Интерлейкина-11. Под влиянием интерлейкина-11 наблюдается гиперэкспрессия 9 генов (значимость – 1,24), в том числе STAT1, тирозинкиназ семейства Src, JAK и гипоекспрессия генов STAT3 и MAP2K1. Наиболее значимыми являются сигнальные пути IL-1 (значимость – 10,29), IL-4 и IL-13 (значимость 15,27), IL-10 (значимость – 5,36).

### ***Эффекты сигнального пути Интерлейкина-11 у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой вследствие вирусного гепатита С***

IL-11 представляет собой многофункциональный цитокин, принадлежащий к семейству gp130. Этот цитокин играет важную роль в синтезе, созревании и дифференцировке гемопоэтических клеток. Он также играет важную роль в ингибировании дифференцировки адипоцитов, регуляции инвазии трофобластов и плацентации у человека [6].

Рецептором для IL-11 является IL11RA, который использует общую субъединицу рецептора gp130 для передачи сигнала. Связывание IL-11 с IL-11RA приводит к гетеродимеризации, фосфорилированию тирозина и активации gp130. Стимуляция интерлейкином-11, приводит к активации JAK-STAT, Ras-MAPK, PI3K-AKT и NF-каппа В/p65 (рис. 1) [6].

Рецепторный комплекс IL11RA-gp130 активирует тирозинкиназы семейства Jak - JAK1 и JAK2. Это приводит к тому, что фосфорилированный JAK2 активирует STAT3 и STAT1. Транслокация STAT3 в ядро индуцирует транскрипцию генов, связанных с адгезией клеток эндометрия. Активация STAT3 ингибируется сверхэкспрессией супрессора цитокиновой сигнализации 3 (SOCS3) [6]. STAT3 является важным фактором иммунитета и активатором транскрипции. Этот сигнальный протеин участвует в передаче сигналов при действии широкого спектра цитокинов и факторов роста [7, 8].

В нашем исследовании установлено ингибирование активности генов STAT3 и гиперэкспрессия генов STAT1. Таким образом подавляется активность широкого спектра цитокинов. Это может являться одним из возможных механизмов канцерогенеза.

Различными авторами также было показано, что полиморфизм генов STAT3 ассоциирован с развитием гепатоцеллюлярной карциномы [8, 9]

Другими эффектами IL-11 является активация сигнальных путей Ras-MAPK, PI3K-AKT и NF-каппа В. Было показано, что пути PI3K-AKT и NF-каппа В/p65, стимулированные IL-11, усиливают миграцию и пролиферацию клеток хондросаркомы. Ингибирование NF-каппа В интерлейкином-11 приводит к поляризации CD4+ Т-клеток Т хелперами 2 типа. Передача сигналов IL-11 также приводит к активации тирозинкиназ семейства Src: SRC, FYN и YES1 [6].

У пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой вследствие гепатита С выявлена повышенная

экспрессия генов PDPK1 и RPS6KB1, связанная с активацией YES1 тирозинкиназы.

YES1 – это нерецепторная протеинтирозинкиназа, которая участвует в регуляции роста и выживания клеток, апоптоза, межклеточной адгезии, ремоделирования цитоскелета и дифференцировки. Участвует в фосфорилировании специфических соединительных компонентов, таких как CTNND1, путем стимуляции тирозинкиназ FYN и FER в межклеточных контактах. При стимуляции Т-клеток с помощью CXCL12 фосфорилирует белок-медиатор ответа на коллапсин 2/DPYSL2 и индуцирует миграцию Т-клеток. Участвует в сигнальном пути CD95L/FASLG и опосредует AKT-опосредованную миграцию клеток. Играет роль в развитии клеточного цикла путем фосфорилирования циклинзависимой киназы 4/CDK4, таким образом регулируя фазу G1. Также участвует в прогрессии G2/М и цитокинезе [10].

Участвуя в цитокинезе, образовании цитоскелета и межклеточных контактов, гиперэкспрессия генов, связанных с YES1 может влиять на пролиферацию опухолевых клеток у пациентов с ГЦК-ВГС.

### ***Эффекты сигнального пути Интерлейкина-1 у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой вследствие вирусного гепатита С***

Семейство цитокинов IL-1, контролирующего провоспалительные реакции в ответ на повреждение тканей, включает 11 членов. Образование цитокинов кодируется генами IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ . Интерлейкин-1 (ИЛ-1), который включает ИЛ-1 $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ , играет решающую роль во многих аутовоспалительных заболеваниях. Основными продуцентами IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$  являются макрофаги и моноциты. Кроме того, за образование цитокина отвечают эпителиальные клетки, эндотелиальные клетки и фибробласты. Индукция сигнала осуществляется путем связывания IL-1 (IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$ ) с рецептором IL-1 типа I (IL-1RI), что приводит к образованию гетеродимера с вспомогательным белком рецептора IL-1 (IL-1RAcP). Связывание IL-1 с этим рецепторным комплексом приводит к активации фактора транскрипции NF- $\beta$ B посредством различных сигнальных механизмов (рис. 2) [11].

Активация NF-каппаВ приводит, в том числе и к активации митоген-активируемых протеинкиназ, включая JNK и различные MAPK. Указанные механизмы индуцируют экспрессию генов-мишеней IL-1, таких как CCL2, IL-8 и IL-6 [11].

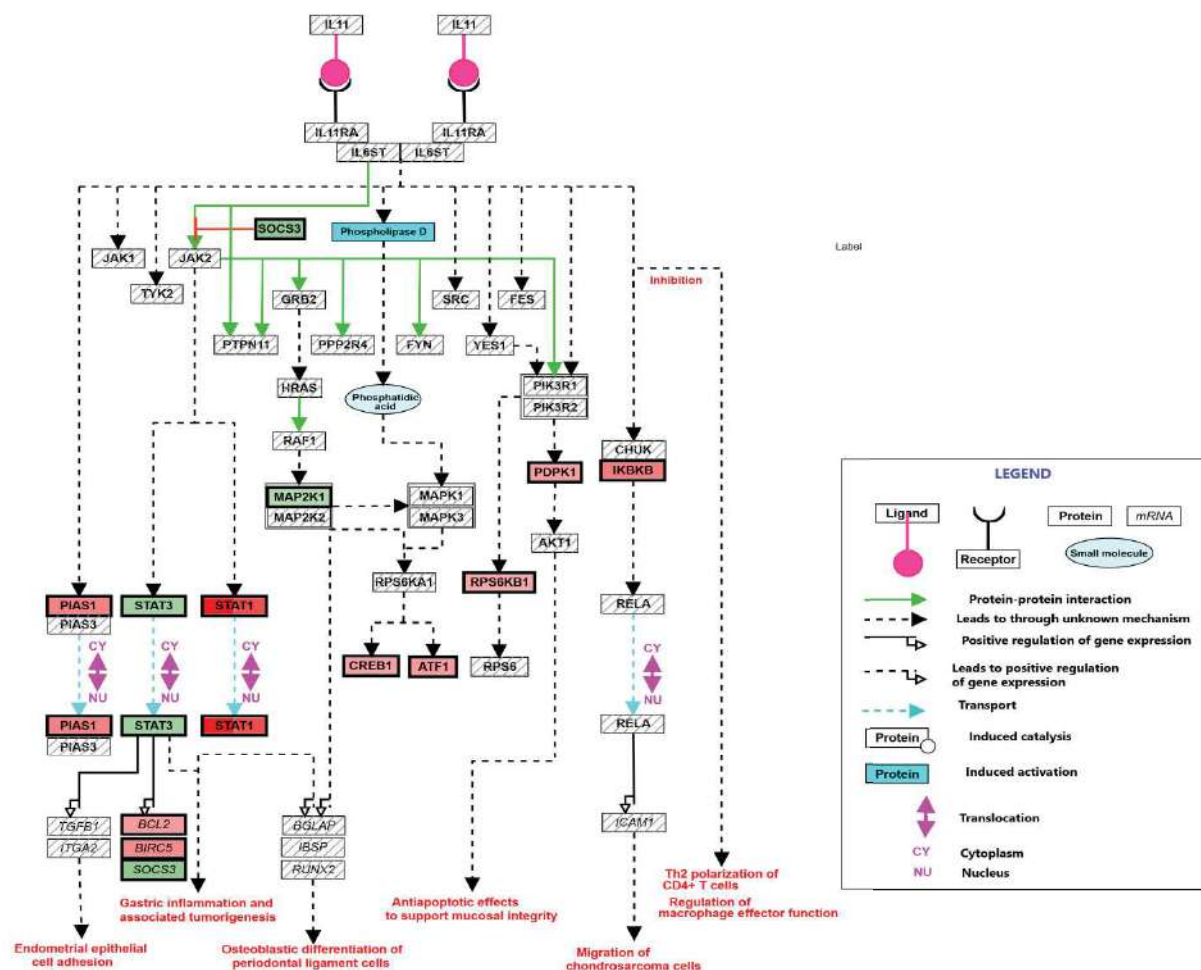


Рисунок 1 – Эффекты сигнального пути Интерлейкина-11 у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой вследствие вирусного гепатита С. Схема сигнального пути получена с помощью программного обеспечения Transcriptom analysis console 4.0

У пациентов, включенных в исследование наблюдается гиперэкспрессия генов ответственных за выработку MAP3K1, MAP3K2, MAP3K7, MAPK9 (рис. 2). Продукты этих генов обеспечивают транскрипцию поздних генов, пролиферацию, подвижность и выживание клеток. Кроме того, стимулируется ангиогенез в тканях. В то же время, по механизмам обратной связи, наблюдается ингибирование экспрессии генов IL1RAP.

#### Эффекты сигнального пути Интерлейкина-4-интерлейкина-13 у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой вследствие вирусного гепатита С

IL-4 и IL-13 продуцируются клетками CD4+ и имеют сходные функции. Оба этих цитокина играют решающую роль в развитии аллергических реакций. Первоочередной функцией IL-4 является стимулирование дифференцировки и

пролиферации Т-хелперов 2 типа (TH2). Кроме того, IL-4 участвует в пролиферации клеток различных тканей. Существует два типа рецепторов IL-4, включающих в свой состав общую субъединицу IL4Rα (CD124). Взаимодействие IL-4 с рецептором типа I активируют JAK1 и 3, и дальнейшей активации STAT6 (рис. 3). Отдаленными эффектами этого сигнального пути являются гиперреактивность дыхательных путей, метаплазия клеток слизистой и синтез IgE [12].

Другим эффектом активации рецепторов I типа является активация белков IRS, которые затем потенциально активируют каскад PI3K/AKT путем связывания с субъединицей p85 PI3K или каскадом Ras/Raf/MEK/ERK. Этот путь обеспечивает сигнал роста и выживания во многих типах клеток [12].

У пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой наблюдается повышенная экспрессия генов IRS1 и IRS2, а также генов PI3K/AKT каскада (рис. 3).

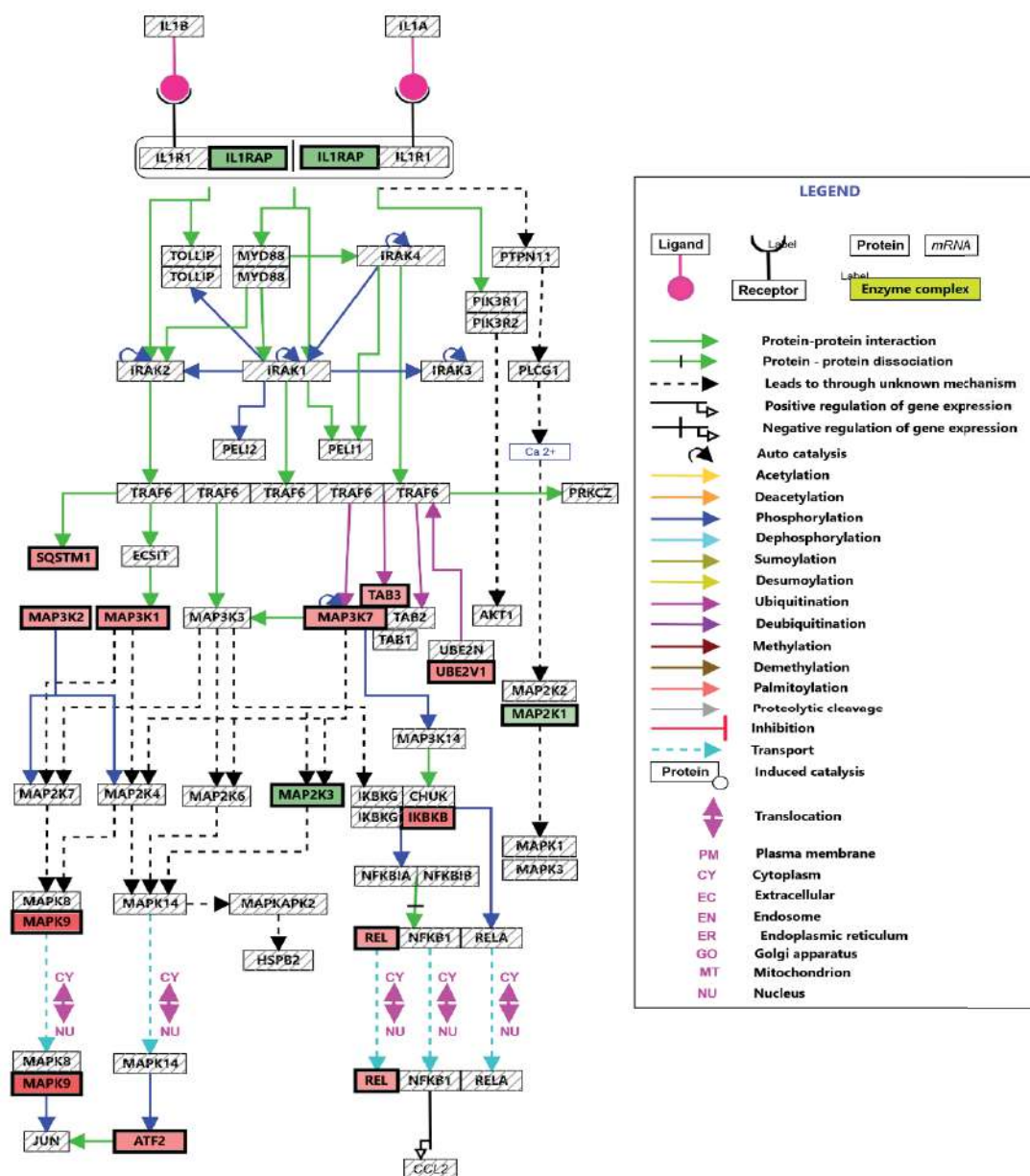


Рисунок 2 – Эффекты сигнального пути Интерлейкина-1 у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой вследствие вирусного гепатита С. Схема сигнального пути получена с помощью программного обеспечения Transcriptom analysis console 4.0

С одной стороны, это стимулирует пролиферацию иммунных клеток, но в то же время может обеспечивать выживание клеток опухоли.

#### **Эффекты сигнального пути Интерлейкина-10 у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой вследствие вирусного гепатита С**

Действие IL-10 активирует путь JAK/STAT и путь MAPK с участием киназ p38 (рис. 4). Это приводит к индукции фермента гемоксигеназы-1 (HMOX1) в макрофагах и других клетках.

В иммунных реакциях основное действие IL-10 – противовоспалительное, является действием НМОХ, что обусловлено передачей сигналов монооксидом углерода, который ингибирует выработку провоспалительных цитокинов [13, 14].

Гиперэкспрессия STAT1 (рис. 4), наблюдаемая у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой вследствие гепатита С и обусловленная сигналами IL-10, обеспечивает баланс про- и противовоспалительных цитокинов, и в то же время способствует пролиферации опухолевых клеток.

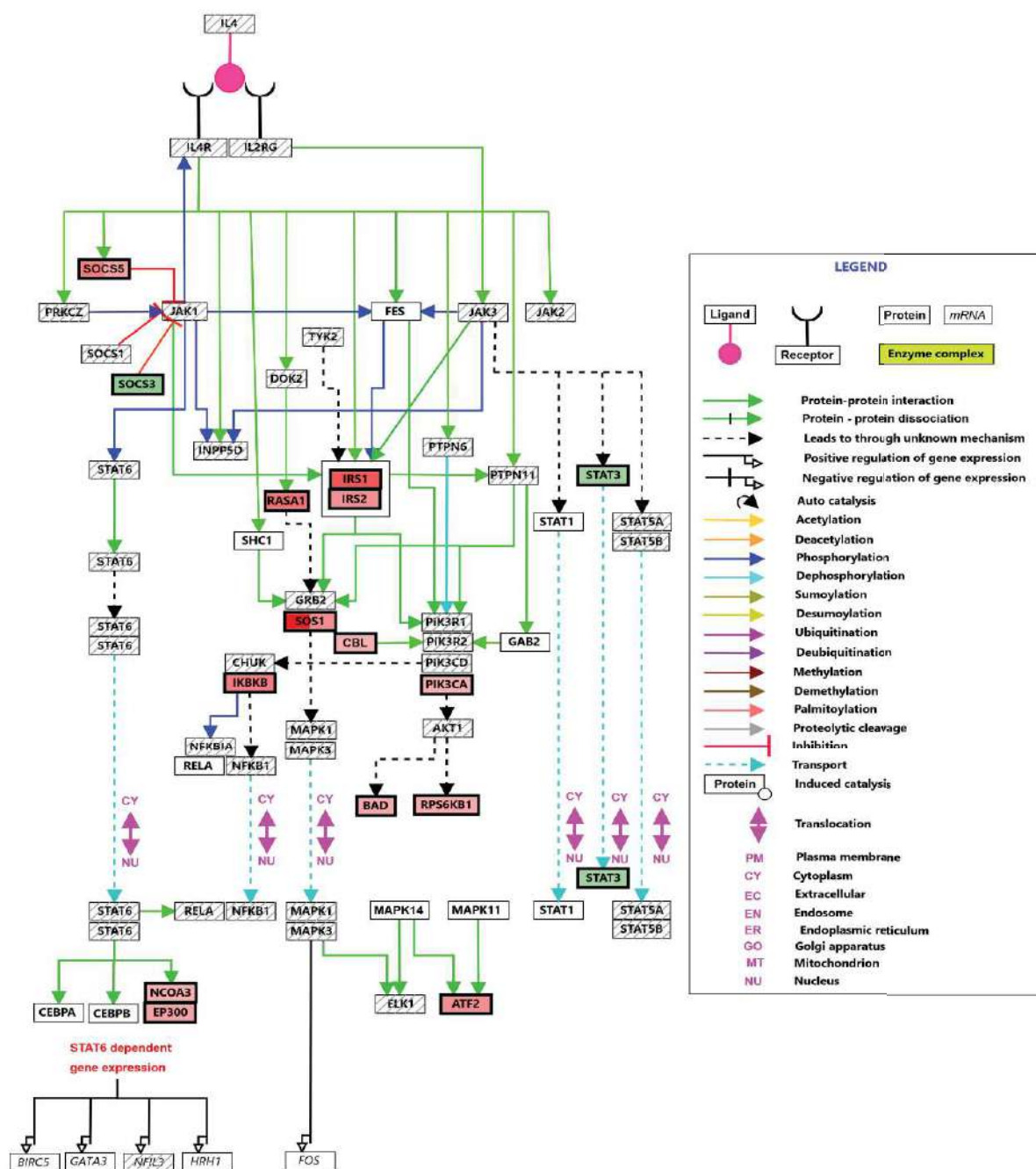


Рисунок 3 – Эффекты сигнального пути Интерлейкина-4-интерлейкина-13 у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой вследствие вирусного гепатита С. Схема сигнального пути получена с помощью программного обеспечения Transcriptom analysis console 4.0

## Закключение

В развитии гепатоцеллюлярной карциномы участвует множество иммунных факторов. В ответ на повреждение тканей печени наблюдается повышенная выработка провоспалительных ци-

токинов IL-1, 4, 6, 8, 13. Гиперэкспрессия генов эффекторных молекул обусловлена преимущественно JAK/STAT сигнальным путем. В то же время наблюдается выработка противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10, 11, обеспечивающих рост и пролиферацию клеток, ангиогенез, регуляцию процессов апоптоза. Нарушение баланса иммунных факторов способствует про-

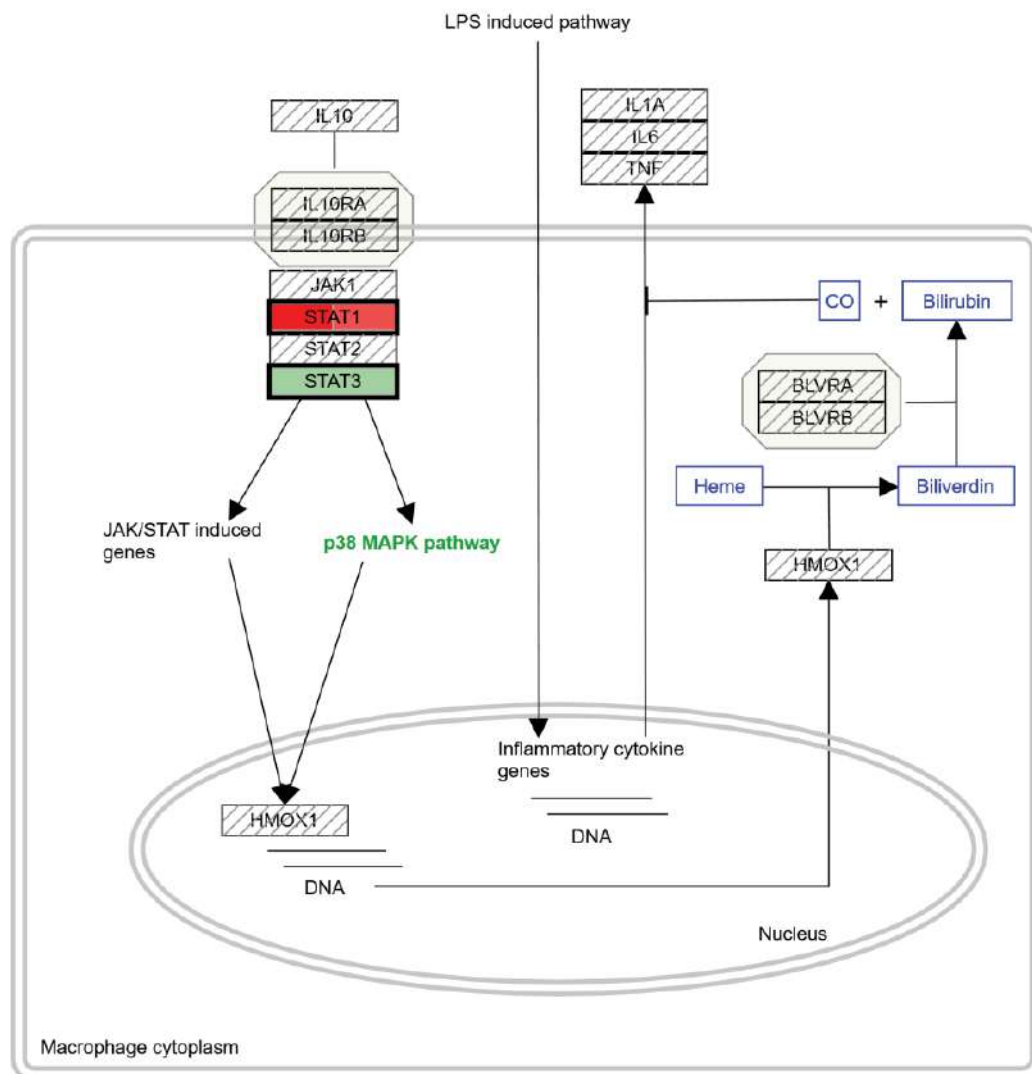


Рисунок 4 – Эффекты сигнального пути Интерлейкина-10 у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой вследствие вирусного гепатита С. Схема сигнального пути получена с помощью программного обеспечения Transcriptom analysis console 4.0

грессированию опухолевого процесса.

## Литература

1. Transforming growth factor- $\beta$ 1 gene polymorphisms with liver cirrhosis risk: A meta-analysis / P. Guo [et al.] // *Infect. Gen. Evol.* 2018 Mar. Vol. 58. 164–170. doi: 10.1016/j.meegid.2017.12.019
2. Guo, P.-F. Influence of IL10 gene polymorphisms on the severity of liver fibrosis and susceptibility to liver cirrhosis in HBV/HCV-infected patients / P. F. Guo, J. Jin, X. Sun // *Infect. Genet. Evol.* 2015 Mar. Vol. 30. P. 89–95. doi: 10.1016/j.meegid.2014.12.011
3. Association of HFE gene C282Y and H63D mutations with liver cirrhosis in the Lithuanian population / S. Juzenas [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. 2016. Vol. 52, N 5. P. 269–275. doi: 10.1016/j.medic.2016.09.004
4. A six-gene-based prognostic signature for hepatocellular carcinoma overall survival prediction / Z. Wang [et al.] // *Life Sc.* 2018 Jun. Vol. 203. P. 83–91. doi: 10.1016/j.lfs.2018.04.025
5. Andrisani, O. M. Gene signatures in hepatocellular carcinoma / O. M. Andrisani, L. Studach, P. Merle // *Semin. Cancer Biol.* 2011 Feb. Vol. 21, N 1. P. 4–9. doi: 10.1016/j.semcancer.2010.09.002
6. NetPath, Interleukin-11 signaling pathway (Homo sapiens) / E. Weitz [et al.] // *WikiPathways* [Electronic resource]. Mode of access: <https://www.wikipathways.org/index.php/Pathway:WP2332>. Date of access: 06.06.22.
7. Wake, M. S. STAT3 the oncogene – still eluding therapy? / M. S. Wake, C. J. Watson // *FEBS J.* 2015 Jul. Vol. 282, N 14. P. 2600–2611. doi: 10.1111/febs.13285
8. Пивоварова, Д. Д. Генетические факторы риска развития гепатита В / Д. Д. Пивоварова, Е. В. Машкина // *Мед. генетика*. 2020. Т. 19, № 8. С. 85–86.
9. Association of STAT3 and STAT4 polymorphisms with susceptibility to chronic hepatitis B virus infection and risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis / H. Shi [et al.] // *Biosci. Rep.* 2019 Jun. Vol. 39, N 6. BSR20190783. doi: 10.1042/BSR20190783
10. YES1 Gene – YES Proto-Oncogene 1, Src Family Tyrosine Kinase // *GeneCards®: The Human Gene Database* [Electronic resource].

resource]. Mode of access: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=YES1>. Date of access: 06.06.22.

11. The Structural Pathway of Interleukin 1 (IL-1) Initiated Signaling Reveals Mechanisms of Oncogenic Mutations and SNPs in Inflammation and Cancer / S. E. Acuner Ozbabacan [et al.] // PLoS Comput. Biol. 2014 Feb. Vol. 10, N 2. e1003470. doi: 10.1371/journal.pcbi.1003470
12. NetPath: a public resource of curated signal transduction pathways / K. Kandasamy [et al.] // Genome Biol. 2010 Jan.

Vol. 11, N 1. R3. doi: 10.1186/gb-2010-11-1-r3

13. Hutchins, A. P. The IL-10/STAT3-mediated anti-inflammatory response: recent developments and future challenges / A. P. Hutchins, D. Diez, D. Miranda-Saavedra // Brief. Funct. Genomics. 2013 Nov. Vol.12, N 6. P. 489–498. doi: 10.1093/bfpg/elt028
14. A network map of Interleukin-10 signaling pathway / R. Verma [et al.] // J. Cell Commun. Signal. 2016 Mar. Vol. 10, N 1. P. 61–67. doi: 10.1007/s12079-015-0302-x

Поступила 22.02.2022 г.

Принята в печать 08.06.2022 г.

## References

1. Guo P, Sun X, Feng X, Zhang C. Transforming growth factor- $\beta$ 1 gene polymorphisms with liver cirrhosis risk: A meta-analysis. Infect Genet Evol. 2018 Mar;58:164-70. doi: 10.1016/j.meegid.2017.12.019
2. Guo P-F, Jin J, Sun X. Influence of IL10 gene polymorphisms on the severity of liver fibrosis and susceptibility to liver cirrhosis in HBV/HCV-infected patients. Infect Genet Evol. 2015 Mar;30:89-95. doi: 10.1016/j.meegid.2014.12.011
3. Juzėnas S, Kupčinskas J, Valantienė I, Šumskienė J, Petrenkienė V, Kondrackienė J, et al. Association of HFE gene C282Y and H63D mutations with liver cirrhosis in the Lithuanian population. Medicina (Kaunas). 2016;52(5):269-275. doi: 10.1016/j.medic.2016.09.004
4. Wang Z, Teng D, Li Y, Hu Z, Liu L, Zheng H. A six-gene-based prognostic signature for hepatocellular carcinoma overall survival prediction. Life Sci. 2018 Jun;203:83-91. doi: 10.1016/j.lfs.2018.04.025
5. Andrisani OM, Studach L, Merle P. Gene signatures in hepatocellular carcinoma. Semin Cancer Biol. 2011 Feb;21(1):4-9. doi: 10.1016/j.semcancer.2010.09.002
6. Weitz E, Hanspers K, Digles D, Dupuis LJ. NetPath, Interleukin-11 signaling pathway (Homo sapiens). WikiPathways. Available from: <https://www.wikipathways.org/index.php/Pathway:WP2332>. [Accessed 06th June 2022].
7. Wake MS, Watson CJ. STAT3 the oncogene – still eluding therapy? FEBS J. 2015 Jul;282(14):2600-11. doi: 10.1111/febs.13285
8. Pivovarova DD, Mashkina EV. Genetic risk factors for hepatitis B. Med Genetika. 2020;19(8):85-6. (In Russ.)
9. Shi H, He H, Ojha SC, Sun C, Fu J, Yan M, et al. Association of STAT3 and STAT4 polymorphisms with susceptibility to chronic hepatitis B virus infection and risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. Biosci Rep. 2019 Jun;39(6):BSR20190783. doi: 10.1042/BSR20190783
10. YES1 Gene – YES Proto-Oncogene 1, Src Family Tyrosine Kinase. GeneCards®: The Human Gene Database. Available from: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=YES1>. [Accessed 06th June 2022].
11. Acuner Ozbabacan SE, Gursoy A, Nussinov R, Keskin O. The Structural Pathway of Interleukin 1 (IL-1) Initiated Signaling Reveals Mechanisms of Oncogenic Mutations and SNPs in Inflammation and Cancer. PLoS Comput Biol. 2014 Feb;10(2):e1003470. doi: 10.1371/journal.pcbi.1003470
12. Kandasamy K, Mohan SS, Raju R, Shivakumar K, Sameer GSK, Venugopal AK, et al. NetPath: a public resource of curated signal transduction pathways. Genome Biol. 2010 Jan;11(1):R3. doi: 10.1186/gb-2010-11-1-r3
13. Hutchins AP, Diez D, Miranda-Saavedra D. The IL-10/STAT3-mediated anti-inflammatory response: recent developments and future challenges. Brief Funct Genomics. 2013 Nov;12(6):489-98. doi: 10.1093/bfpg/elt028
14. Verma R, Balakrishnan L, Sharma K, Ahmad Khan A, Advani J, Gowda H, et al. A network map of Interleukin-10 signaling pathway. J Cell Commun Signal. 2016 Mar;10(1):61-7. doi: 10.1007/s12079-015-0302-x

Submitted 22.02.2022

Accepted 08.06.2022

## Сведения об авторах:

Г.И. Юпатов – д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет

В.А. Прищепенко – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0003-1097-918X>

E-mail: prslava92@gmail.com – Прищепенко Вячеслав Александрович

З.Г. Юпатова – врач-интерн, 6-я городская клиническая больница г. Минска

О.А. Прищепенко – аспирант кафедры педиатрии №2, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет

## Information about authors:

H.I. Yupatau – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Internal Diseases Propedeutics, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University

V.A. Pryshchepenka – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Internal Diseases Propedeutics, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0003-1097-918X>

E-mail: prslava92@gmail.com – Viachaslau A. Pryshchepenka

Z.G. Yopatava – intern doctor, the 6th City Clinical Hospital of Minsk

O.A. Pryshchepenka – postgraduate of the Pediatrics Chair No. 2, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.3.35>

## **Оценка риска развития полиморфной желудочковой тахикардии у пациентов с лекарственно-индуцированным удлинением интервала QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса**

**Л.В. Колоцей, В.А. Снежицкий, А.В. Копыцкий**

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №3. – С. 35-45.

## **Assessment of the risk of polymorphic ventricular tachycardia development in patients with drug-induced QT interval prolongation caused by class III antiarrhythmic drugs**

**L.V. Kalatsei, V.A. Snezhitskiy, A.V. Kapytski**

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2022;21(3):35-45.

---

### **Резюме.**

Цель – разработать модель оценки риска развития полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ) у пациентов с лекарственно-индуцированным синдромом удлиненного интервала QT (СУИ QT) на фоне приема антиаритмических препаратов III класса.

Материал и методы. В исследование включено 64 пациента с лекарственно-индуцированным СУИ QT, из них 37 (57,8%) женщин и 27 (42,2%) мужчин, средний возраст –  $57,2 \pm 9,4$  лет. Всем пациентам проводились клинико-лабораторные и инструментальные исследования, включавшие в себя запись ЭКГ в 12-ти отведениях, 24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ) на фоне приема антиаритмической терапии. В зависимости от наличия либо отсутствия неустойчивой полиморфной ЖТ по данным ХМ-ЭКГ пациенты были разделены на 2 группы: «ЖТ» (17 человек) и «Без ЖТ» (47 человек). На основании полученных данных для прогнозирования развития ЖТ было построено уравнение логистической регрессии с бинарным откликом и логит-функцией связи. Результаты. Построена модель логистической регрессии, включающая в себя следующие показатели: пол пациентов, уровень магния в сыворотке крови, дисперсия интервала QT и индекс кардиоэлектрофизиологического баланса (QT/QRS). При расчетном значении пороговой вероятности  $\geq 0,599$  полученная модель позволяет выявлять пациентов, имеющих высокий риск развития полиморфной ЖТ на фоне лекарственно-индуцированного СУИ QT, обусловленного приемом антиаритмических препаратов III класса с чувствительностью – 88,24%, специфичностью – 90,00% и общей точностью – 89,55%.

Заключение. Разработанная нами модель позволит прогнозировать риск возникновения желудочковых нарушений ритма у пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT, что приведет к уменьшению количества сердечно-сосудистых осложнений и случаев внезапной сердечной смерти у данной категории пациентов.

*Ключевые слова:* антиаритмические препараты III класса; лекарственно-индуцированный синдром удлиненного интервала QT; полиморфная желудочковая тахикардия; магний; дисперсия интервала QT; логистическая регрессия.

### **Abstract.**

Objectives. To elaborate a risk assessment model for the development of polymorphic ventricular tachycardia (PVT) in patients with drug-induced long QT syndrome (LQTS) caused by class III antiarrhythmic drugs.

Material and methods. The study included 64 patients with drug-induced LQTS, 37 (57.8%) out of them were women and 27 (42.2%) men, their mean age made up  $57.2 \pm 9.4$  years. All patients underwent clinical, laboratory and instrumental studies, including 12-lead ECG recording, 24-hour Holter ECG monitoring while receiving antiarrhythmic therapy. Depending on the presence or absence of unsustainable PVT according to Holter monitoring, the patients were divided

into 2 groups: “PVT” (n=17) and “Without PVT” (n=47). Based on the obtained data, a logistic regression equation with a binary response and a logit link function was constructed to predict the development of PVT.

Results. A logistic regression model has been elaborated, which includes the following indicators: patients’ gender, serum magnesium level, QT interval dispersion, and index of cardioelectrophysiological balance (QT/QRS). With a calculated threshold probability value of  $\geq 0.599$ , the resultant model can identify patients at high risk of PVT development with drug-induced LQTS while taking class III antiarrhythmic drugs with a sensitivity of 88.24%, specificity of 90.00% and total accuracy of 89.55%.

Conclusions. The developed model will make it possible to predict the risk of ventricular arrhythmias in the sick with drug-induced LQTS, which will lead to a decrease in the number of cardiovascular complications and sudden cardiac death cases in this category of patients.

Keywords: class III antiarrhythmic drugs; drug-induced long QT syndrome; polymorphic ventricular tachycardia; magnesium; QT interval dispersion; logistic regression.

## Введение

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности и инвалидности в развитых странах мира. Основные причины смерти от сердечно-сосудистых заболеваний – прогрессирование хронической сердечной недостаточности (около половины всех летальных исходов) и внезапная сердечная смерть (ВСС) (другая половина). В подавляющем большинстве случаев (85%) механизмами развития ВСС являются желудочковые тахикардии – желудочковая тахикардия (ЖТ) и фибрилляция желудочков [1, 2].

Удлинение интервала QT стандартной электрокардиограммы (ЭКГ) является общепринятым фактором риска и независимым предиктором развития жизнеугрожающих желудочковых тахикардий и ВСС [3, 4]. Создавая функциональный субстрат для возникновения трансмурального механизма re-entry, удлинение интервала QT может инициировать развитие эпизодов полиморфной ЖТ, в том числе типа «пируэт», которая в 20% случаев трансформируется в фибрилляцию желудочков [5]. Это обуславливает все более возрастающий интерес к разнообразным аспектам синдрома удлиненного интервала QT (СУИ QT), методам его диагностики, лечения и стратификации риска ЖТ и ВСС.

Известно, что СУИ QT может быть как врожденным, так и приобретенным. В основе врожденных вариантов синдрома лежат редкие мутации, возникающие в генах, кодирующих субъединицы ионных каналов (натриевых, калиевых и кальциевых), а также их регуляторные белки [6]. Приобретенная форма СУИ QT встречается в клинической практике значительно чаще и связана в первую очередь с приемом удлиня-

ющих интервал QT лекарственных препаратов, среди которых антиаритмические препараты, антибиотики (макролиды и фторхинолоны), антидепрессанты и др. [7]. Согласно сведениям Центра мониторинга ВОЗ в Упсале, наиболее часто возникновение лекарственно-ассоциированного СУИ QT связано с употреблением антиаритмических препаратов III класса по классификации M. Vaughan-Williams, в частности соталола (до 4,8%) и амиодарона (до 1,5%) [8].

Известно, что частота назначения антиаритмических препаратов во всем мире неуклонно увеличивается. Согласно одному из последних исследований с 1999 по 2017 год в Европе она возросла на 16%, составляя 41,9 установленных дневных доз на 1000 человек в сутки [9]. Число выявления случаев лекарственно-индуцированного СУИ QT также имеет выраженную тенденцию к росту, во многом благодаря росту уровня осведомленности медицинского персонала и обучению пациентов, а также улучшению качества диагностики. Согласно данным европейских центров фармаконадзора в Швеции, Германии и Италии, ежегодно регистрируется от 2,5 до 4 случаев лекарственно-индуцированного СУИ QT на миллион человеко-лет [10, 11]. Однако некоторые ученые высказывают предположения, что истинная распространенность лекарственно-индуцированного СУИ QT существенно выше и превышает имеющиеся уровни по крайней мере в 10 раз [7].

Стратификация риска ВСС при лекарственно-индуцированном СУИ QT является сложной задачей. На сегодняшний день не существует всеобъемлющего, легко измеряемого и широко доступного показателя, который обладал бы достаточно высокой способностью прогнозировать возникновение желудочковых нарушений ритма,

в частности полиморфной ЖТ у данной категории пациентов, чем и определяется актуальность исследования.

Цель исследования – разработать модель оценки риска развития полиморфной ЖТ у пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса.

### Материал и методы

В исследование было включено 64 пациента, из них 37 (57,8%) женщин и 27 (42,2%) мужчин, средний возраст –  $57,2 \pm 9,4$  лет, преимущественно с ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертензией (АГ) и нарушениями ритма сердца. У всех пациентов было зарегистрировано удлинение скорректированного (по формуле Базетта) интервала QT (свыше 450 мс у мужчин и свыше 470 мс у женщин) на фоне приема антиаритмических препаратов III класса (амиодарон и соталол) в условиях стационара.

Критериями исключения из исследования были: удлинение скорректированного интервала QT свыше 450 мс у мужчин и свыше 470 мс у женщин до начала приема антиаритмической терапии; генотипированный врожденный СУИ QT; прием любых лекарственных средств, кроме антиаритмических препаратов III класса с подтвержденным либо вероятным риском ЖТ типа «пируэт», внесенных в базу «CredibleMeds»; недавний острый инфаркт миокарда, аортокоронарное шунтирование или коронарная ангиопластика (менее чем за 3 месяца до включения в исследование); гипертрофия левого желудочка (индекс Соколова-Лайона  $>35$  мм); увеличение продолжительности комплекса QRS  $\geq 100$  мс; постоянная и длительно персистирующая форма ФП; 24 часа после восстановления синусового ритма у пациентов с ФП; нарушения атриовентрикулярного проведения; некорректированная патология щитовидной железы (гипертиреоз, гипотиреоз); декомпенсированный сахарный диабет; активный воспалительный процесс любой локализации инфекционной, аутоиммунной или другой этиологии.

Всем пациентам проводились клинико-лабораторные и инструментальные исследования, включавшие в себя сбор анамнеза, физикальные исследования, запись ЭКГ в 12-ти отведениях, 24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ), общеклинические лабораторные исследования.

ЭКГ исследование проводилось с использованием 12-канального цифрового компьютерного электрокардиографа для регистрации и анализа ЭКГ в покое «Интекард-3» (Кардиан, Беларусь). Определение продолжительности зубцов и интервалов проводилось вручную по 12 отведениям стандартной ЭКГ, с записью не менее пяти полных сердечных циклов. Расчет скорректированного интервала QT осуществлялся по формуле Базетта.

ХМ-ЭКГ проводилось с использованием системы «Кардиотехника-04-8» (Инкарт, Россия) для регистрации нарушений ритма и проводимости, возникающих на фоне приема антиаритмических препаратов III класса. В зависимости от наличия либо отсутствия неустойчивой полиморфной ЖТ по данным 24-часового ХМ-ЭКГ пациенты были разделены на 2 группы: «ПЖТ» (17 человек) и «Без ПЖТ» (47 человек).

Статистический анализ выполнялся с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 10.0. Количественные данные, распределение которых являлось нормальным (гипотеза о нормальности распределения проверялась при помощи критериев Лилиефорса и Шапиро – Уилка), приводились в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее значение,  $SD$  – стандартное отклонение. Если показатель был распределен по закону, отличному от нормального, то его описательные статистики были представлены как  $Me(Q1; Q3)$ , где  $Me$  – медиана,  $Q1$ ,  $Q3$  – 1-й и 3-й квартили соответственно. Сравнение численных показателей между двумя независимыми группами проводилось с использованием непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Статистическую значимость различий между качественными характеристиками оценивали при помощи точного критерия Фишера и критерия  $\chi^2$ -Пирсона. Пороговое значение уровня статистической значимости было принято равным 0,05.

На основании наблюдений за исследуемой выборкой построено уравнение логистической регрессии с бинарным откликом и логит-функцией связи. Для построения регрессионной модели использовался специализированный язык программирования «R» версии 3.4.1, в качестве интегрированной среды разработки использовалась среда «RStudio» версии 1.0.143. Для оценки качества полученной модели проводился ROC-анализ, а также кросс-валидация методом скользящего контроля.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической

практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

## Результаты

Клинико-anamnestическая характеристика исследуемых групп пациентов приведена в таблице 1.

Таблица 1 – Клинико-anamnestическая характеристика исследуемых групп пациентов

| Параметры                                    | Критерии                                      | Группа «ПЖТ» | Группа «Без ПЖТ» | p     |
|----------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------|------------------|-------|
| Женщины, n (%)                               |                                               | 13 (77,5%)   | 24 (51,1%)       | 0,051 |
| Возраст, лет (M±SD)                          |                                               | 56,2±12,3    | 57,4±8,3         | 0,584 |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (M±SD)                |                                               | 28,3±5,1     | 30,2±4,3         | 0,145 |
| АГ, n (%)                                    | Нет АГ, n (%)                                 | 3 (17,6%)    | 4 (8,5%)         | 0,322 |
|                                              | 1 ст., n (%)                                  | 4 (23,5%)    | 7 (14,9%)        | 0,431 |
|                                              | 2 ст., n (%)                                  | 10 (58,8%)   | 34 (72,3%)       | 0,310 |
|                                              | 3 ст., n (%)                                  | 0 (0%)       | 2 (4,3%)         | 0,960 |
| ИБС, n (%)                                   | Нет ИБС, n (%)                                | 4 (23,5%)    | 4 (8,5%)         | 0,129 |
|                                              | ИБС: атеросклеротический кардиосклероз, n (%) | 1 (5,9%)     | 5 (10,6%)        | 0,547 |
|                                              | Вазоспастическая стенокардия                  | 2 (11,8%)    | 4 (8,5%)         | 0,700 |
|                                              | ССН                                           | ФК 1, n (%)  | 11 (23,4%)       | 0,617 |
|                                              |                                               | ФК 2, n (%)  | 21 (44,7%)       | 0,502 |
|                                              |                                               | ФК 3, n (%)  | 2 (4,3%)         | 0,791 |
|                                              | ИМ в анамнезе, n (%)                          | 3 (17,6%)    | 7 (14,9%)        | 0,789 |
| ФК ХСН, n (%)                                | ФК 0, n (%)                                   | 1 (5,9%)     | 2 (4,3%)         | 0,791 |
|                                              | ФК I, n (%)                                   | 8 (47,1%)    | 27 (57,4%)       | 0,462 |
|                                              | ФК II, n (%)                                  | 6 (35,3%)    | 15 (31,9%)       | 0,801 |
|                                              | ФК III, n (%)                                 | 2 (11,8%)    | 3 (6,4%)         | 0,479 |
| Нарушения ритма, n (%)                       | Пароксизмальная форма ФП, n (%)               | 3 (17,6%)    | 15 (31,9%)       | 0,382 |
|                                              | Персистирующая форма ФП, n (%)                | 4 (23,5%)    | 15 (31,9%)       | 0,610 |
|                                              | Частая ЖЭС, n (%)                             | 7 (41,2%)    | 14               | 0,478 |
|                                              | Эпизоды неустойчивой мономорфной ЖТ, n (%)    | 7 (41,2%)    | 12 (25,5%)       | 0,331 |
|                                              | Частая наджелудочковая экстрасистолия, n (%)  | 2 (11,8%)    | 3 (6,4%)         | 0,479 |
| Некардиальная сопутствующая патология, n (%) | Ожирение, n (%)                               | 6 (35,3%)    | 20 (42,6%)       | 0,602 |
|                                              | Сахарный диабет II типа, n (%)                | 2 (11,8%)    | 4 (8,5%)         | 0,694 |
|                                              | Патология щитовидной железы, n (%)            | 2 (11,8%)    | 6 (12,8%)        | 0,915 |
| Принимаемые лекарственные препараты, n (%)   | Бета-адреноблокаторы, n (%)                   | 9 (52,9%)    | 30 (63,8%)       | 0,434 |
|                                              | Ингибиторы АПФ, n (%)                         | 11 (64,7%)   | 29 (67,1%)       | 0,827 |
|                                              | Блокаторы рецепторов ангиотензина II          | 3 (17,6%)    | 13 (27,7%)       | 0,541 |
|                                              | Статины, n (%)                                | 14 (82,3%)   | 44 (93,6%)       | 0,484 |
|                                              | Антиагреганты, n (%)                          | 10 (58,8%)   | 15 (31,9%)       | 0,097 |
|                                              | Антикоагулянты, n (%)                         | 7 (41,2%)    | 30 (63,8%)       | 0,166 |
| Антиаритмические препараты III класса, n (%) | Амиодарон, n (%)                              | 10 (58,8%)   | 32 (68,1%)       | 0,563 |
|                                              | Соталол, n (%)                                | 7 (41,2%)    | 15 (31,9%)       |       |

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца, ССН – стабильная стенокардия напряжения; ИМ – инфаркт миокарда; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФП – фибрилляция предсердий, ЖТ – желудочковая тахикардия, ЖЭС – желудочковая экстрасистолия, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.

Пациенты с наличием и без наличия неустойчивой полиморфной ЖТ на фоне лекарственно-индуцированного СУИ QT на момент включения в исследование были сопоставимы по возрасту. В группе «ПЖТ» преобладали женщины (77,5%), в то время как в группе «Без ПЖТ» пациенты женского пола составляли лишь 51,1% ( $p=0,05$ ), что можно объяснить влиянием уровней половых гормонов на продолжительность и гетерогенность желудочковой реполяризации. По клинико-нозологической характеристике (наличию и степени АГ, форме ИБС, наличию в анамнезе инфаркта миокарда, функциональному классу ХСН по классификации NYHA), а также наличию некардиальной сопутствующей патологии исследуемые группы были сопоставимы.

Следует отметить, что до назначения антиаритмической терапии в группе «ПЖТ» пароксизмы неустойчивой мономорфной ЖТ регистрировались у 7 (41,2%) пациентов, а в группе «Без ПЖТ» у 12 (25,5%) пациентов ( $p=0,331$ ). Пароксизмов неустойчивой полиморфной ЖТ до назначения антиаритмической терапии у пациентов, включенных в исследование, зарегистрировано не было. В группе «ПЖТ» амиодарон был назначен 10 (58,8%), а соталол – 7 (41,2%) пациентам, что значимо не отличалось от показателей группы «Без ПЖТ», в которой 32 человека (68,1%) получали амиодарон, а 15 (31,9%) – соталол ( $p=0,563$ ).

Среднесуточные дозировки употребляемых антиаритмических препаратов в обеих группах были сопоставимы: для амиодарона –  $339 \pm 201$  мг в группе «ПЖТ» против  $311 \pm 143$  мг в группе «Без ПЖТ»,  $p=0,711$ ; для соталола –  $160 \pm 74$  мг в группе «ПЖТ» против  $160 \pm 38$  мг в группе «Без ПЖТ»,  $p=0,920$ .

В таблице 2 представлены электрокардиографические показатели пациентов на фоне приема антиаритмических препаратов III класса.

Как следует из таблицы 2, пациентов с неустойчивой полиморфной ЖТ отличала достоверно большая продолжительность интервала QT ( $p=0,042$ ), а также большая продолжительность интервалов QTc и JTc ( $p=0,001$ ), характеризующих общую длительность реполяризации миокарда. Обращала на себя внимание тенденция к большим значениям дисперсии интервалов QT и JT, однако не достигавшим критериев статистической значимости вследствие небольшого размера исследуемой выборки. Показатели, характеризующие трансмуральную дисперсию реполяризации (интервал T peak – T end, его дисперсия и соотношение к интервалу QT), у пациентов обеих групп были сопоставимы.

Значения показателей, характеризующих деполяризацию миокарда, у исследуемых пациентов также не носили значимых различий, за исключением фрагментации комплекса QRS, ко-

Таблица 2 – Электрокардиографические показатели пациентов на фоне приема антиаритмической терапии

| Параметры                                                              | Группа «ПЖТ»      | Группа «Без ПЖТ»  | p      |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|--------|
| Показатели реполяризации миокарда желудочков                           |                   |                   |        |
| Продолжительность интервала QT, мс                                     | 492,1 (457; 537)  | 461,9 (448; 483)  | 0,042  |
| Продолжительность интервала QTc (Bazett), мс                           | 509,7 (479; 542)  | 474,4 (458; 488)  | 0,001  |
| Дисперсия интервала QT, мс                                             | 83,6 (59; 98)     | 69,7 (58; 82)     | 0,111  |
| Продолжительность интервала JTc (Bazett), мс                           | 427,9 (395; 462)  | 388,1 (372; 398)  | 0,001  |
| Дисперсия интервала JT, мс                                             | 77,2 (52; 90)     | 65,3 (54; 75)     | 0,127  |
| Продолжительность интервала T peak – T end, мс                         | 131,4 (113; 147)  | 123,1 (113; 135)  | 0,166  |
| Дисперсия интервала T peak – T end                                     | 35,3 (30; 40)     | 31,9 (20; 40)     | 0,204  |
| Соотношение интервала T peak – T end / QT                              | 0,26 (0,25; 0,29) | 0,27 (0,25; 0,29) | 0,732  |
| Показатели деполяризации миокарда желудочков                           |                   |                   |        |
| Продолжительность комплекса QRS, мс                                    | 82,3 (80; 90)     | 86,3 (80; 90)     | 0,398  |
| Фрагментация комплекса QRS, n (%)                                      | 7 (41,2%)         | 7 (14,9%)         | 0,041  |
| Показатели баланса деполяризации и реполяризации миокарда желудочков   |                   |                   |        |
| Индекс кардиоэлектрофизиологического баланса (QT/QRS)                  | 6,26 (5,88; 6,86) | 5,54 (5,22; 5,65) | <0,001 |
| Корригированный индекс кардиоэлектрофизиологического баланса (QTc/QRS) | 6,24 (5,99; 6,55) | 5,54 (5,14; 5,78) | <0,001 |

торая достоверно чаще встречалась у пациентов с неустойчивой полиморфной ЖТ (41,2% против 14,9%,  $p=0,041$ ).

Следует отметить, что значения показателей баланса деполяризации и реполяризации миокарда желудочков (индекс кардиоэлектрофизиологического баланса и его скорректированный эквивалент) были достоверно выше у пациентов с неустойчивой полиморфной ЖТ ( $p<0,001$ ) и продемонстрировали самый высокий уровень значимости из всех проанализированных ЭКГ-показателей. В таблице 3 приведены лабораторные показатели исследуемых групп пациентов.

При оценке лабораторных показателей нами было установлено отсутствие достоверных межгрупповых различий в содержании большинства электролитов (калий, натрий, кальций и хлориды) в сыворотке крови. Обращало на себя внимание наличие достоверных различий только в содержании магния в сыворотке крови (медиана 0,74 ммоль/л в группе «ПЖТ» против 0,84 ммоль/л в группе «Без ПЖТ»,  $p=0,001$ ).

Учитывая вышеизложенные результаты, мы решили построить статистическую модель, с помощью которой можно предсказать высокий риск развития полиморфной ЖТ у пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT.

Для выбора оптимальной статистической мо-

дели нами была использована технология прямого перебора всех возможных моделей, которые можно построить для данного набора переменных на выборках ограниченного объема [12]. В качестве возможных предикторов в анализируемые модели включались клинико-анамнестические, электрокардиографические и лабораторные показатели. В итоге была отобрана модель логистической регрессии с бинарным откликом, включающая в себя следующие предикторы: пол пациентов, дисперсия интервала QT, индекс кардиоэлектрофизиологического баланса (QT/QRS) и уровень магния в сыворотке крови. Оценки коэффициентов полученной модели представлены в таблице 4.

Как следует из таблицы 4, оценки коэффициентов предикторов статистически значимы (при пороговом значении 0,05). Линейный предиктор (LP) уравнения логистической регрессии согласно данной модели будет иметь вид:

$$LP=0,8773+1,9467 \times X1+0,079 \times X2+3,3076 \times X3-36,4926 \times X4,$$

где:

X1 – пол пациента (0 – мужской, 1 – женский);

X2 – дисперсия интервала QT (мс);

X3 – индекс кардиоэлектрофизиологического баланса (QT/QRS);

X4 – уровень магния в сыворотке крови (ммоль/л).

Переход в модели от линейного предиктора

Таблица 3 – Лабораторные показатели исследуемых групп пациентов

| Параметры                 | Группа «ПЖТ»      | Группа «Без ПЖТ»  | p     |
|---------------------------|-------------------|-------------------|-------|
| Мочевина, ммоль/л         | 5,3 (4,7; 6,2)    | 6,1 (5,1; 7,2)    | 0,082 |
| Креатинин, мкмоль/л       | 84,1 (74; 91)     | 90,6 (79; 99)     | 0,184 |
| Общий холестерин, ммоль/л | 5,3 (4,9; 5,8)    | 4,9 (3,9; 5,6)    | 0,326 |
| Калий, ммоль/л            | 4,1 (3,7; 4,5)    | 4,3 (4,1; 4,5)    | 0,261 |
| Натрий, ммоль/л           | 143,4 (142; 145)  | 143,6 (142; 145)  | 0,801 |
| Хлориды, ммоль/л          | 105,6 (103; 108)  | 104,8 (103; 107)  | 0,356 |
| Кальций, ммоль/л          | 2,23 (2,2; 2,4)   | 2,27 (2,1; 2,5)   | 0,855 |
| Магний, ммоль/л           | 0,74 (0,69; 0,80) | 0,84 (0,77; 0,90) | 0,001 |

Таблица 4 – Оценки коэффициентов регрессионной модели

| Коэффициент                                           | Оценка   | Стандартное отклонение | Z-значение | P(> z ) |
|-------------------------------------------------------|----------|------------------------|------------|---------|
| (Intercept)                                           | 0,8773   | 5,4667                 | 0,1605     | 0,8725  |
| Пол пациента (1 – женский)                            | 1,9467   | 1,0015                 | 1,9438     | 0,05    |
| Дисперсия интервала QT, мс                            | 0,079    | 0,0353                 | 2,2417     | 0,025   |
| Индекс кардиоэлектрофизиологического баланса (QT/QRS) | 3,3076   | 1,0363                 | 3,1917     | 0,0014  |
| Уровень магния в сыворотке крови, ммоль/л             | -36,4926 | 9,1943                 | -3,9691    | 0,0001  |

к вероятности развития полиморфной ЖТ осуществляется по формуле:

$$p = 1/[1 + e(LP)],$$

где:

$p$  – пороговая вероятность развития полиморфной ЖТ;

$e$  – основание натурального логарифма;

$LP$  – линейный предиктор уравнения логистической регрессии.

При значении  $p \geq 0,599$  принимается решение об отнесении испытуемого к группе с высоким риском развития ЖТ на фоне лекарственно-индуцированного СУИ QT. Если  $p < 0,599$ , делается благоприятный прогноз о низком риске развития ЖТ у данного пациента с лекарственно-индуцированным СУИ QT.

Логит-преобразование для пороговой вероятности 0,599 даёт нам порог отсечения по линейному предиктору:  $LP_0 = 0,3995$ , что упрощает классификацию пациентов (нет необходимости проводить обратное логит-преобразование). На рисунке 1 представлена S-образная кривая полученного классификатора.

С точки зрения математических допущений полученная модель является адекватной, так как, как было указано выше, оценки коэффициентов являются статистически значимыми; остаточный

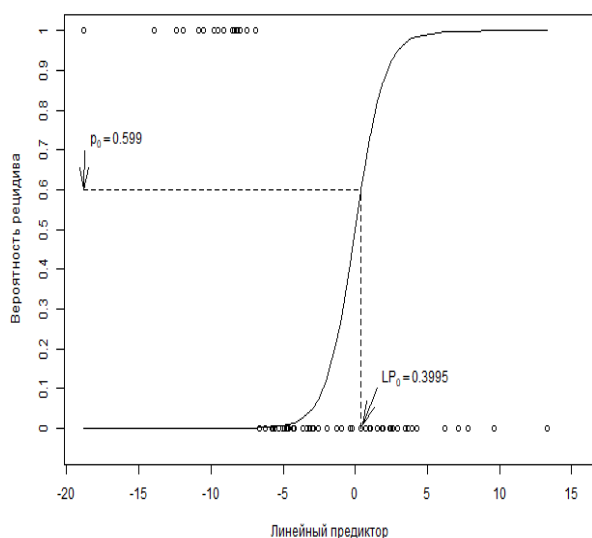


Рисунок 1 – S-образная кривая модели логистической регрессии с бинарным откликом (точки – наблюдаемая классификация, сплошная линия – теоретически предсказанная вероятность отнесения к группе (стрелками указаны порог отсечения по линейному предиктору и соответствующая пороговая вероятность))

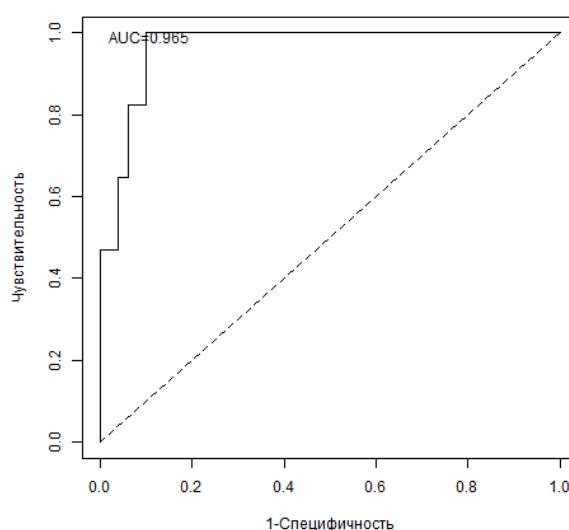


Рисунок 2 – ROC-кривая модели

девианс модели равен 41,64, в то время как для нуль-модели он составляет 140,01; значение информационного критерия Акаике равно 51,64, для нуль-модели – 77,9.

При выбранном пороге отсечения чувствительность классификатора составила 88,24%, специфичность – 90,00 %, общая точность – 89,55%. Была выполнена кросс-валидация модели методом скользящего контроля с точностью в качестве функции цены: средняя точность составила 85,63%. Площадь под ROC-кривой (рис. 2) составила  $AUC = 0,965$ , что свидетельствует о высокой предсказательной способности модели.

## Обсуждение

Стратификации риска ВСС при лекарственно-индуцированном СУИ QT в последние годы посвящено большое количество исследований [5, 7, 11, 15-19].

Женский пол традиционно относится не только к числу факторов риска удлинения интервала QT, но и развития лекарственно-индуцированных жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма [5,7,13]. Так, по различным данным, полиморфная ЖТ на фоне удлиненного интервала QT в 2-3 раза чаще регистрируется у пациенток женского пола как с врожденным, так и приобретенным СУИ QT [7, 13, 14].

Природа данных особенностей обусловлена совокупностью анатомических, структурно-функциональных, гормональных, вегетативных и

генетических факторов. Кроме большей продолжительности интервала QT в покое, предрасположенность женщин к лекарственно-индуцированному СУИ QT объясняется более низкой массой тела по сравнению с мужчинами и, следовательно, повышенными концентрациями лекарственных средств в плазме крови [13].

Удлинение интервала QT на 12-канальной ЭКГ является фактором риска и самостоятельным предиктором развития жизнеугрожающих нарушений ритма и ВСС [1-4]. Однако продолжительность интервала QT характеризует только общую длительность деполяризации и реполяризации миокарда желудочков, не учитывая особенностей баланса этих двух составляющих и степени их гетерогенности.

В настоящее время в стратификации риска ВСС предложено использовать ряд других электрокардиографических показателей [4, 13, 15-19].

Дисперсия интервала QT, определяющаяся как разница между наибольшим и наименьшим значениями интервала QT, отражает пространственную гетерогенность процесса реполяризации [4]. Высокие значения дисперсии интервала QT были ассоциированы с ВСС в крупных популяционных исследованиях [15, 16]. Так, по данным исследования S.M. Straus и соавт., включавшего более 3 тысяч участников в возрасте 30–60 лет, было показано, что в группе с дисперсией QT  $\geq 80$  мс риск ВСС возрастал в 4 раза по сравнению с группой, где дисперсия QT составляла  $< 30$  мс [15]. В исследовании A. Friedman и соавт. было установлено, что дисперсия интервала QT при приеме терапевтических доз амиодарона была значимо выше, чем при приеме соталола и дофетилида ( $p=0,006$ ), однако это не вызывало увеличения риска возникновения эпизодов ЖТ типа «пирует» [16].

В последние годы перспективными в отношении прогнозирования риска возникновения желудочковых нарушений ритма представляются электрокардиографические показатели, характеризующие баланс между желудочковой деполяризацией и реполяризацией (iCEB и iCEBc).

Несколько исследований [17-19] продемонстрировало взаимосвязь между величиной iCEB и жизнеугрожающими желудочковыми аритмиями. Так, H. Liu и соавт. [17] показали, что введение блокатора калиевых каналов дофетилида приводит к увеличению iCEB, вызывая полиморфную ЖТ в препарате миокарда кролика. T. Robyns и соавт. [18] выявили, что прием соталола

увеличивает iCEB, в то время как использование флекаинида снижает iCEB у пациентов с пароксизмальными наджелудочковыми аритмиями. Кроме того, в том же исследовании авторы сравнили значения iCEB у 70 пациентов с врожденным СУИ QT с положительным генотипом и у 65 членов семьи с отрицательным генотипом. Их данные показали, что iCEB и iCEBc значительно повышены при СУИ QT по сравнению с членами семьи с отрицательным генотипом. В исследовании I. Ardahanli и соавт. сообщается о статистически значимом приросте значений iCEB ( $p=0,013$ ) у пациентов с инфекцией COVID-19, в течение 5 суток принимающих гидроксихлорохин и азитромицин, в отсутствие достоверных изменений интервалов QT и QTc ( $p=0,22$ ) [19].

Нарушения электролитного обмена, в частности гипомagneмизма, ассоциированы с развитием нарушений процесса реполяризации миокарда желудочков сердца и развитием лекарственно-индуцированного СУИ QT [20-22]. Нормальный уровень сывороточного магния, согласно данным, полученным в ходе исследования NHANES I, включавшего более 32 тысяч участников, составляет 0,75–0,95 ммоль/л [22]. Согласно данным того же исследования, уровень магния в сыворотке менее 0,8 ммоль/л был значимо ассоциирован с общей смертностью, а менее 0,7 ммоль/л – с сердечно-сосудистой смертностью в общей популяции [21].

K. Hoshino и соавт. выявили, что более половины пациентов с СУИ QT находится в магний-дефицитном состоянии, которое усугубляет удлинение интервала QT и стимулирует развитие ЖНР. При сравнении группы пациентов с врожденным СУИ QT ( $n=22$ ) и контрольной группы ( $n=30$ ), дефицит магния менее 0,8 ммоль/л был выявлен у 53% пациентов основной и у 33% участников контрольной группы ( $p<0,01$ ) [22].

Воздействие магния на процесс реполяризации осуществляется с помощью сложных молекулярных механизмов, в которые вовлечены калиевые и кальциевые каналы кардиомиоцитов, рианодиновые рецепторы и кальций-связывающий белок кальмодулин [23].

При дефиците магния происходит локальное повышение кальция в цитоплазме, что в дальнейшем может приводить к его повторному захвату соединительным саркоплазматическим ретикулумом и вызывать появление спонтанных диастолических кальциевых волн. Проаритмический характер данных волн ассоциирован с

возникновением ранних и отсроченных постдеполяризаций, которые создают потенциальный субстрат для развития полиморфной ЖТ, которая в дальнейшем может переходить в фибрилляцию желудочков [23].

### Заключение

1. Таким образом, в результате проведенного нами анализа выбора оптимальной комбинации предикторов развития полиморфной ЖТ у пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT в модель бинарной логистической регрессии были включены: пол пациентов, дисперсия интервала QT, индекс кардиоэлектрофизиологического баланса (QT/QRS) и уровень магния в сыворотке крови.

2. При расчетном значении пороговой вероятности более 0,599 разработанная нами математическая модель позволяет выявлять пациентов, имеющих высокий риск развития полиморфной ЖТ на фоне лекарственно-индуцированного СУИ QT, обусловленного приемом антиаритмических препаратов III класса с чувствительностью – 88,24%, специфичностью – 90,00% и общей точностью – 89,55%.

### Литература

- European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus on risk assessment in cardiac arrhythmias: use the right tool for the right outcome, in the right population / J. C. Nielsen [et al.] // *J. Arrhythm.* 2020. Vol. 36, N 4. P. 553–607. doi: 10.1002/joa3.12338
- Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти / Е. В. Шляхто [и др.]. 2-е изд. Москва : Медпрактика-М, 2018. 247 с.
- Колоцей, Л. В. Молекулярно-генетические аспекты лекарственно-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT / Л. В. Колоцей, В. А. Снежицкий // *Кардиология в Беларуси*. 2021. Т. 13, № 4. С. 616–625. doi: 10.34883/PI.2021.13.4.010
- Contemporary outcomes in patients with Long QT Syndrome / R. K. Rohatgi [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017 Jul. Vol. 70, N 4. P. 453–462. doi: 10.1016/j.jacc.2017.05.046
- Остроумова, О. Д. Лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT: распространенность, факторы риска, лечение и профилактика / О. Д. Остроумова, И. В. Голобородова // *Consilium Medicum*. 2019. Т. 21, № 5. С. 62–67. doi: 10.26442/20751753.2019.5.190415
- Nakano, Y. Genetics of long-QT syndrome / Y. Nakano, W. Shimizu // *J. Hum. Genet.* 2016 Jan. Vol. 61, N 1. P. 51–55. doi: 10.1038/jhg.2015.74
- Головина, Г. А. Медикаментозно индуцированный синдром удлиненного интервала QT / Г. А. Головина, В. К. Зафираки, Е. Д. Космачева // *Вестн. аритмологии*. 2020. Т. 27, № 3. С. 42–52. doi: 10.35336/VA-2020-3-42-52
- Incidence of drug-induced torsades de pointes with intravenous amiodarone / J. Shenthath [et al.] // *Indian Heart J.* 2017 Nov-Dec. Vol. 69, N 6. P. 707–713. doi: 10.1016/j.ihj.2017.05.024
- Trends in Antiarrhythmic Drug Use in Denmark Over 19 Years / C. B. Poulsen [et al.] // *Am. J. Cardiol.* 2020 Feb. Vol. 125, N 4. P. 562–569. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.11.009
- Case ascertainment and estimated incidence of drug-induced long-QT syndrome: study in Southwest France / M. Molokhia [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2008 Sep. Vol. 66, N 3. P. 386–395. doi:10.1111/j.1365-2125.2008.03229.x
- Epidemiology of symptomatic drug-induced long QT syndrome and torsade de pointes in Germany / G. Sarganas [et al.] // *Europace*. 2014 Jan. Vol. 16, N 1. P. 101–108. doi: 10.1093/europace/eut214
- Копыцкий, А. В. Информационно-вычислительная технология с применением языка «R» в рамках второй ступени высшего образования в медицинских вузах / А. В. Копыцкий // *Выш. шк.* 2021. № 3. С. 18–22.
- Sex differences in cardiac arrhythmia: a consensus document of the European Heart Rhythm Association, endorsed by the Heart Rhythm Society and Asia Pacific Heart Rhythm Society / C. Linde [et al.] // *Europace*. 2018 Oct. Vol. 20, N 10. P. 1565–1565. doi: 10.1093/europace/euy067
- Are women more susceptible than men to drug-induced QT prolongation? Concentration-QTc modelling in a phase 1 study with oral rac-sotalol / B. Darpo [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2014 Mar. Vol. 77, N 3. P. 522–531. doi: 10.1111/bcp.12201
- Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults / S. M. J. M. Straus [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006 Jan. Vol. 47, N 2. P. 362–367. doi:10.1016/j.jacc.2005.08.067
- QT Dispersion and Drug-Induced Torsade de Pointes / A. Friedman [et al.] // *Cureus*. 2021 Jan. Vol. 13, N 1. e12895. doi:10.7759/cureus.12895
- Lu, H. R. A new biomarker-index of cardiac electrophysiological balance (iCEB) – plays an important role in drug-induced cardiac arrhythmias: beyond QT-prolongation and Torsades de Pointes (TdPs) / H. R. Lu, G.-X. Yan, D. J. Gallacher // *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*. 2013 Sep-Oct. Vol. 68, N 2. P. 250–259. doi: 10.1016/j.vascn.2013.01.003
- Evaluation of Index of Cardio-Electrophysiological Balance (iCEB) as a New Biomarker for the Identification of Patients at Increased Arrhythmic Risk / T. Robyns [et al.] // *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2016 May. Vol. 21, N 3. P. 294–304. doi:10.1111/anec.12309
- A new index in the follow-up of arrhythmia of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) patients receiving Hydroxychloroquine and Azithromycin therapy: index of cardiac electrophysiological balance / I. Ardahanli [et al.] // *Cumhuriyet Medical. J.* 2021. Vol. 43, N 1. P. 1–7. doi: org/10.7197/cmj.870158
- Tangvoraphonkchai, K. Magnesium and Cardiovascular Disease / K. Tangvoraphonkchai, A. Davenport // *Adv. Chronic. Kidney Dis.* 2018 May. Vol. 25, N 3. P. 251–260. doi: 10.1053/j.ackd.2018.02.010

21. Serum magnesium concentrations and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality among U.S. adults: Results from the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study / X. Zhang [et al.] // Clin. Nutr. 2018 Oct. Vol. 37, N 5. P. 1541–1549. doi: 10.1016/j.clnu.2017.08.021
22. Studies of magnesium in congenital long QT syndrome / K. Hoshino [et al.] // Pediatr. Cardiol. 2002 Jan-Feb. Vol. 23, N 1. P. 41–48. doi: 10.1007/s00246-001-0011-5

23. Колоцей, Л. В. Генетическая вариабельность системы синтеза оксида азота в кардиомиоците - новый предиктор развития медикаментозно обусловленного синдрома удлиненного интервала QT на фоне антиаритмической терапии / Л. В. Колоцей, В. А. Снежицкий // Кардиология в Беларуси. 2021. Т. 13, № 6. С. 998–1009. doi: 10.34883/PI.2021.13.6.013

Поступила 12.04.2022 г.

Принята в печать 08.06.2022 г.

## References

1. Nielsen JC, Lin Y-J, de Oliveira Figueiredo MJ, Shamloo AS, Alfie A, Boveda S, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus on risk assessment in cardiac arrhythmias: use the right tool for the right outcome, in the right population. J Arrhythm. 2020 Jun 15;36(4):553-607. doi: 10.1002/joa3.12338
2. Shliakhto EV, Arutiunov GP, Belenkov IuN, Boitcov SA. National guidelines for risk assessment and prevention of sudden cardiac death. 2nd ed. Moscow, RF: Medpraktika-M; 2018. 247 p. (In Russ.)
3. Kolotsey LV, Snezhitskii VA. Molecular genetic aspects of drug-induced long QT syndrome. Kardiologiya Belarusi. 2021;13(4):616-25. doi: 10.34883/PI.2021.13.4.010 (In Russ.)
4. Rohatgi RK, Sugrue A, Bos JM, Cannon BC, Asirvatham SJ, Moir C, et al. Contemporary outcomes in patients with Long QT Syndrome. J Am Coll Cardiol. 2017 Jul;70(4):453-462. doi: 10.1016/j.jacc.2017.05.046
5. Ostroumova OD, Goloborodova IV. Drug-Induced QT Prolongation: Prevalence, Risk Factors, Treatment and Prevention. Consilium Medicum. 2019;21(5):62-7. doi: 10.26442/20751753.2019.5.190415 (In Russ.)
6. Nakano Y, Shimizu W. Genetics of long-QT syndrome. J Hum Genet. 2016 Jan;61(1):51-5. doi: 10.1038/jhg.2015.74
7. Golovina GA, Zafiraki VK, Kosmacheva ED. Drug-induced long QT syndrome. Vestn Aritmologii. 2020;27(3):42-52. doi: 10.35336/VA-2020-3-42-52 (In Russ.)
8. Shenthar J, Rachaiah JM, Pillai V, Chakali SS, Balasubramanian V, Nanjappa MC. Incidence of drug-induced torsades de pointes with intravenous amiodarone. Indian Heart J. 2017 Nov-Dec;69(6):707-713. doi: 10.1016/j.ihj.2017.05.024 Epub 2017 Jun 3.
9. Poulsen CB, Damkjær M, Løfgren B, Schmidt M. Trends in Antiarrhythmic Drug Use in Denmark Over 19 Years. Am J Cardiol. 2020 Feb;125(4):562-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.11.009
10. Molokhia M, Pathak A, Lapeyre-Mestre M, Caturla L, Montastruc JL, McKeigue P. Case ascertainment and estimated incidence of drug-induced long-QT syndrome: study in Southwest France. Br J Clin Pharmacol. 2008 Sep;66(3):386-95. doi: 10.1111/j.1365-2125.2008.03229.x
11. Sarganas G, Garbe E, Klimpel A, Hering RC, Bröndel E, Haverkamp W. Epidemiology of symptomatic drug-induced long QT syndrome and torsade de pointes in Germany. Europace. 2014 Jan;16(1):101-8. doi: 10.1093/europace/eut214
12. Kopytskii AV. Information and Computing Technology Using the «R» Language in the Second Stage of Higher Education in Medical Universities. Vysh Shk. 2021;(3):18-22. (In Russ.)
13. Linde C, Bongiorni MG, Birgersdotter-Green U, Curtis AB, Deisenhofer I, Furokawa T, et al. Sex differences in cardiac arrhythmia: a consensus document of the European Heart Rhythm Association, endorsed by the Heart Rhythm Society and Asia Pacific Heart Rhythm Society. Europace. 2018 Oct;20(10):1565-1565a0. doi: 10.1093/europace/euy067
14. Darpo B, Karnad DR, Badilini F, Florian J, Garnett CE, Kothari S, et al. Are women more susceptible than men to drug-induced QT prolongation? Concentration-QTc modelling in a phase 1 study with oral rac-sotalol. Br J Clin Pharmacol. 2014 Mar;77(3):522-31. doi: 10.1111/bcp.12201
15. Straus SMJM, Kors JA, De Bruin ML, van der Hooft CS, Hofman A, Heeringa J, et al. Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults. Am Coll Cardiol. 2006 Jan;47(2):362-7. doi: 10.1016/j.jacc.2005.08.067
16. Friedman A, Miles J, Liebelt J, Christia P, Engstrom K, Thachil R, et al. QT Dispersion and Drug-Induced Torsade de Pointes. Cureus. 2021 Jan;13(1):e12895. doi: 10.7759/cureus.12895
17. Lu HR, Yan G-X, Gallacher DJ. A new biomarker-index of cardiac electrophysiological balance (iCEB) – plays an important role in drug-induced cardiac arrhythmias: beyond QT-prolongation and Torsades de Pointes (TdPs). J Pharmacol Toxicol Methods. 2013 Sep-Oct;68(2):250-259. doi: 10.1016/j.vascn.2013.01.003
18. Robyns T, Lu HR, Gallacher DJ, Garweg C, Ector J, Willems R, et al. Evaluation of Index of Cardio-Electrophysiological Balance (iCEB) as a New Biomarker for the Identification of Patients at Increased Arrhythmic Risk. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2016 May;21(3):294-304. doi: 10.1111/anec.12309
19. Ardahanlı İ, Akhan O, Aslan R, Çelik M, Akyüz O. A new index in the follow-up of arrhythmia of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) patients receiving Hydroxychloroquine and Azithromycin therapy; index of cardiac electrophysiological balance. Cumhuriyet Med J. 2021;43(1):1-7. doi: org/10.7197/cmj.870158
20. Tangvoraphonkchai K, Davenport A. Magnesium and Cardiovascular Disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2018 May;25(3):251-260. doi: 10.1053/j.ackd.2018.02.010
21. Zhang X, Xia J, Del Gobbo LC, Hruby A, Dai Q, Song Y. Serum magnesium concentrations and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality among U.S. adults: Results from the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. Clin Nutr. 2018 Oct;37(5):1541-1549. doi: 10.1016/j.clnu.2017.08.021

22. Hoshino K, Ogawa K, Hishitani T, Kitazawa R. Studies of magnesium in congenital long QT syndrome. *Pediatr Cardiol.* 2002 Jan-Feb;23(1):41-8. doi: 10.1007/s00246-001-0011-5
23. Kolotsey LV, Snezhitskii VA. Genetic variability of the nitric oxide synthesis system in the cardiomyocyte - a new predictor of the development of drug-induced long QT syndrome during antiarrhythmic therapy. *Kardiologiya Belarusi.* 2021;13(6):998-1009. doi: 10.34883/PI.2021.13.6.013 (In Russ.)

*Submitted 12.04.2022*

*Accepted 08.06.2022*

#### **Сведения об авторах:**

Л.В. Колоцей – аспирант 1-й кафедры внутренних болезней, Гродненский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0001-5211-709X>

E-mail: [lkolotsey@mail.ru](mailto:lkolotsey@mail.ru) – Колоцей Людмила Владимировна

В.А. Снежицкий – д.м.н., член-корреспондент НАН Беларуси, профессор 1-й кафедры внутренних болезней, Гродненский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-1706-1243>

А.В. Копыцкий – старший преподаватель кафедры медицинской и биологической физики, Гродненский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-1862-4300>

#### **Information about authors:**

L.V. Kalatsei – postgraduate of the Chair of Internal Diseases No. 1, Grodno State Medical University, <https://orcid.org/0000-0001-5211-709X>

E-mail: [lkolotsey@mail.ru](mailto:lkolotsey@mail.ru) – Lyudmila V. Kalatsei

V.A. Snezhitskiy – Doctor of Medical Sciences, corresponding member of the National Academy of Sciences of Belarus, professor of the Chair of Internal Diseases No. 1, Grodno State Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-1706-1243>

A.V. Kopytski – senior lecturer of the Chair of Medical & Biological Physics, Grodno State Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-1862-4300>

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.3.46>

## **Профилактика артериальной гипертензии среди работников нефтеперерабатывающей промышленности**

**А.А. Укла<sup>1</sup>, А.И. Счастливенко<sup>2</sup>, В.П. Подпалов<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №3. – С. 46-52.

## **Arterial hypertension prevention among workers of oil refining industry**

**A.A. Ukla<sup>1</sup>, A.I. Schastlivenko<sup>2</sup>, V.P. Podpalov<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2022;21(3):46-52.

---

### **Резюме.**

Целью работы являлась оценка эффективности профилактики артериальной гипертензии (АГ) за счет контроля факторов риска в условиях санатория крупного нефтеперерабатывающего предприятия.

Были обследованы работники ОАО «Нафтан» с нормальным уровнем артериального давления в количестве 871 человека, из них 62 человека с профилактическими мероприятиями и без неблагоприятных условий труда; 191 человек с профилактическими мероприятиями и неблагоприятными производственными факторами, 198 человек без профилактических мероприятий и без неблагоприятных производственных факторов; 420 человек без профилактических мероприятий и с неблагоприятными производственными факторами.

У лиц, работающих без неблагоприятных производственных факторов при наличии профилактических мероприятий, АГ развивалась только в 17,7% случаев и была значительно ниже 35,9% случаев при их отсутствии ( $p < 0,01$ ). Среди работающих с неблагоприятными производственными факторами при наличии профилактических мероприятий АГ развивалась в 31,6% случаев и была значительно ниже 43,9% случаев при их отсутствии. Выявлена значимая положительная связь, выраженная в уменьшении относительного риска развития АГ в 1,85 раза ( $p < 0,001$ ) при наличии профилактических мероприятий в условиях санатория, независимо от возраста, пола и фактора профессиональной деятельности.

Установлено по данным 10-летнего наблюдения в группе высокого риска развития АГ положительное влияние профилактических мероприятий на поведенческие и метаболические факторы риска, а также на функцию почек.

*Ключевые слова:* профилактика, артериальная гипертензия, факторы риска.

### **Abstract.**

The aim of this work was to evaluate the effectiveness of arterial hypertension (AH) prevention by controlling risk factors in the conditions of a large oil refinery sanatorium. 871 employees of «Naftan» with normal blood pressure were examined, 62 of them with preventive measures and without unfavorable working conditions, 191 persons with preventive measures and adverse production factors, 198 people without preventive measures and without adverse production factors, 420 persons without preventive measures and adverse production factors. In people working without unfavorable production factors in the presence of preventive measures, AH developed only in 17.7% of cases and was significantly lower than 35.9% of cases in their absence ( $p < 0.01$ ). Among persons working with unfavorable production factors, in the presence of preventive measures, AH developed in 31.6% of cases and was significantly lower than 43.9% of cases in their absence. A significant positive relationship was revealed, expressed as a 1.85-fold decrease ( $p < 0.001$ ) in the relative risk of AH development in the presence of preventive measures in a sanatorium, regardless of age, gender and professional activity factor.

Based on the 10-year follow-up data in the high-risk group for developing AH, a positive effect of preventive measures on behavioral and metabolic risk factors, as well as kidney function, was established.

*Keywords: prevention, arterial hypertension, risk factors.*

## Введение

В последние десятилетия наметилась тенденция к снижению смертности от сердечно-сосудистой патологии в Республике Беларусь, однако её уровень значительно превышает аналогичные показатели в развитых странах Европы, Японии и США и сопоставим с данными из Российской Федерации [1, 2]. Контроль над факторами риска остается приоритетным направлением профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, что предполагает управление потенциально опасными для здоровья факторами поведенческого, наследственного, биологического и социального характера, а также минимизация воздействия факторов окружающей и производственной среды [3, 4]. Значительный интерес представляет развитие сердечно-сосудистой патологии у работающих крупных промышленных предприятий.

Отдельного внимания заслуживают работники операторских профессий на нефтеперерабатывающих предприятиях, которые в процессе трудовой деятельности испытывают повышенное психоэмоциональное напряжение, что способствует раннему возникновению и более тяжелому течению сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленному значительным повышением уровня артериального давления (АД) и нарушениями в липидном обмене [5, 6]. Современная фармакотерапия артериальной гипертензии (АГ) и атерогенных липидных нарушений не приводит к существенному снижению распространенности сердечно-сосудистых заболеваний в Республике Беларусь. Это обстоятельство требует поиска новых подходов к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, особенно с привлечением санаторного этапа, где ведущая роль принадлежит контролю модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель исследования – оценить эффективность профилактики АГ посредством контроля факторов риска в условиях санатория крупного промышленного предприятия.

## Материал и методы

По данным 10-летнего проспективного исследования среди работников ОАО «Нафтан» был выполнен анализ эффективности профилактических вмешательств. Для оценки результативности профилактических технологий были сформированы следующие группы: I группа в количестве 62 человек с профилактическими мероприятиями и без вредных условий труда; II группа – 191 человек с профилактическими мероприятиями, работающих с неблагоприятными производственными факторами; III группа – 198 человек без профилактических мероприятий и вредных условий труда; IV группа – 420 человек без профилактических мероприятий, работающих с неблагоприятными производственными факторами.

Эффективность профилактических вмешательств в целом оценивалась по данным I (2004/2005 гг.) и II (2014/2015 гг.) этапов исследования.

Все участники проходили ежегодное обучение на базе санатория ОАО «Нафтан» в течение 10-ти лет, а также могли получать индивидуальное профилактическое консультирование у врача поликлиники.

Результаты обследования регистрировались в специально разработанной карте профилактического обследования, которая включала: социально-демографические данные; стандартный опрос по кардиологическим анкетам; опросники о наследственности, курении, потреблении алкоголя, физической активности; данные антропометрии; определение порога вкусовой чувствительности к поваренной соли (ПВЧПС); показатели инструментальных и лабораторных методов обследования.

Измерение АД проводилось сфигмоманометром и его уровни интерпретировались согласно рекомендациям ВОЗ/МОАГ (1999) [7].

Наследственную отягощенность по АГ определяли в случае наличия у отца или матери данного заболевания [8].

Определение статуса курения, употребления алкоголя и физической активности проводилось согласно международным рекомендациям [9].

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле [9]:

$\text{ИМТ} = \text{масса тела в килограммах} / \text{квадрат роста в метрах}$

О потреблении поваренной соли судили по порогу вкусовой чувствительности к поваренной соли, определяемому по модифицированной методике R.I. Henkin. За величину ПВЧПС принимали наименьшую концентрацию раствора NaCl, при которой обследуемый ощутил соленый вкус впервые [10].

Электрокардиография регистрировалась в состоянии покоя в 12 стандартных отведениях: I, II, III, aVR, aVL, aVF, V1-6. Определялась частота сердечных сокращений (ЧСС) и сумма амплитуд зубцов SV1 + RV5-6.

Определялась концентрация общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) ферментным методом. Содержание холестерина липопротеидов низкой плотности определялось расчетным методом (ХС-ЛПНП) [11, 12]:

$\text{ХС-ЛПНП} = \text{общий ХС} - (\text{ХС-ЛПВП} + (\text{ТГ}/2,2)),$   
ммоль/л

Уровень глюкозы определялся ферментативно-калориметрическим методом. Диагностика сахарного диабета и нарушенной толерантности к глюкозе устанавливалась на основании данных рабочей группы Европейского общества кардиологов в сотрудничестве с Европейской ассоциацией по изучению диабета [13].

Определение креатинина проводилось кинетическим методом с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Кокрофта-Голта [14].

Вероятность развития АГ рассчитывалась согласно разработанной многофакторной модели. При этом вероятность развития АГ, равная или более 36%, указывала на высокий риск ее развития [15].

Статистический анализ данных проводился с помощью пакета программ SPSS 19 [16].

## Результаты и обсуждение

В изучаемой популяции нефтеперерабатывающего предприятия профилактические мероприятия в условиях санатория ОАО «Нафтан» проводились у 30,3% лиц, работающих с неблагоприятными производственными факторами, и у 24,8% работников без них ( $df=1$ ;  $\chi^2=4,6$ ;  $p<0,05$ ), в том числе у лиц с нормальным уровнем АД у – 31,3% и 23,8% соответственно ( $df=1$ ;  $\chi^2=4,9$ ;  $p<0,05$ ).

Заболееваемость АГ за 10 лет у работников ОАО «Нафтан», которым проводились профилактические мероприятия, была достоверно ниже, чем у лиц без них, соответственно 28,5% и 41,3% ( $df=1$ ;  $\chi^2=12,6$ ;  $p<0,001$ ).

В таблице 1 представлен сравнительный анализ развития АГ в изучаемых группах в зависимости от наличия профилактических мероприятий.

Увеличение частоты встречаемости новых случаев АГ при отсутствии профилактических мероприятий выявлено как у лиц, работающих без вредных условий труда ( $df=1$ ;  $\chi^2=7,1$ ;  $p<0,01$ ), так и у работников с неблагоприятными производственными факторами ( $df=1$ ;  $\chi^2=7,7$ ;  $p<0,01$ ).

У лиц, работающих без вредных условий труда при наличии профилактических мероприятий АГ, развивалась только в 17,7% случаев и была значительно ниже 35,9% случаев при их отсутствии ( $p<0,01$ ). Эффективность профилактических мероприятий составила 18 случаев неразвития АГ в течение 10 лет наблюдения на 100 работающих без вредных условий труда. Среди работающих с неблагоприятными производственными факторами при наличии профилактических мероприятий АГ развивалась в 31,6% случаев и была значительно ниже 43,9% случаев при их отсутствии ( $p<0,01$ ). Эффективность профилактических мероприятий составила 12 случаев неразвития АГ в течение 10 лет на 100 работающих с неблагоприятными производственными факторами. По данным 10-летнего проспективного исследования относительный риск развития АГ при отсутствии профилактических мероприятий в санатории увеличивается в 1,85 раза (95% ДИ 1,32-2,60), независимо от возраста, пола и фактора профессиональной деятельности ( $df=4$ ;  $\chi^2$  Вальда=122,0;  $p<0,001$ ).

При изучении взаимосвязи между частотой встречаемости новых случаев АГ и отсутствием профилактических мероприятий, независимо от возраста, пола и наличия неблагоприятных производственных факторов выявлена значимая положительная связь ( $df=1$ ;  $\chi^2$  Вальда=12,3;  $p<0,001$ ) (рис.).

Таким образом, частота развития АГ у лиц с нормальным АД, которым проводились профилактические мероприятия, было достоверно

Таблица 1 – Частота новых случаев АГ в зависимости от наличия профилактических мероприятий и неблагоприятных производственных факторов

| Фактор                                    | Неблагоприятные производственные факторы отсутствуют |        | Неблагоприятные производственные факторы имеются |        | p      |
|-------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------|--------------------------------------------------|--------|--------|
|                                           | N                                                    | АГ (%) | n                                                | АГ (%) |        |
| Отсутствие профилактических мероприятий   | 198                                                  | 35,9   | 420                                              | 43,9   | p<0,05 |
| Профилактические мероприятия <sup>§</sup> | 62                                                   | 17,7*  | 191                                              | 31,6*  | p<0,05 |

Примечание: \* – p<0,01 в сравнении с референсной подгруппой; § – референсная подгруппа.

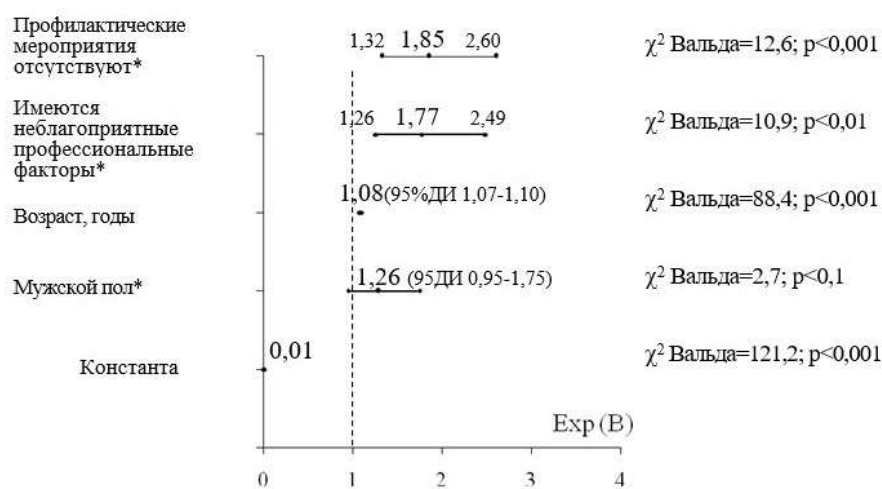


Рисунок – Взаимосвязь развития АГ с отсутствием профилактических мероприятий независимо от возраста, пола и наличия неблагоприятных производственных факторов: \* – дихотомическая переменная (0 – нет, 1 – да)

ниже, чем без них, при этом установлена взаимосвязь заболеваемости АГ с отсутствием профилактических мероприятий.

Для выяснения причин влияния профилактических воздействий на частоту развития новых случаев АГ из обследуемых с высоким риском развития данного заболевания было сформировано 2 группы: лица с профилактическими мероприятиями в количестве 104 человек и лица, которым не проводились профилактические мероприятия, – 244 человека. Сформированные группы были сопоставимы по возрасту (соответственно 42,3±0,9 года и 43,6±0,6 года; df=1; F=1,7; p>0,05) и полу (соответственно мужчин 58,2% и 59,6%; df=1;  $\chi^2=0,1$ ; p>0,05).

В группе лиц высокого риска развития АГ с профилактическими вмешательствами отмечалась только тенденция к росту уровня диастолического АД в течение 10 лет (соответственно 80,3±0,5 мм рт.ст. и 81,7±0,7 мм рт.ст.; df=1; F=2,8; p<0,1), в то время как у лиц без профилак-

тических воздействий наблюдался значительный рост уровня диастолического АД (соответственно 80,1±0,2 мм рт.ст. и 84,5±0,5 мм рт.ст.; df=1; F=72,0; p<0,001).

В группе высокого риска развития АГ динамика поведенческих факторов риска с учетом профилактических мероприятий представлена в таблице 2.

Согласно представленным данным в таблице 2, у лиц с профилактическими вмешательствами наблюдается уменьшение частоты курения (df=1;  $\chi^2=3,2$ ; p<0,05) и злоупотребления алкоголем (df=1;  $\chi^2=3,3$ ; p<0,05) в сравнении с лицами без них (соответственно df=1;  $\chi^2=3,0$ ; p>0,05 и df=1;  $\chi^2=0,2$ ; p>0,05), а также отсутствие роста распространенности низкой физической активности у лиц с профилактическими вмешательствами (df=1;  $\chi^2=0,7$ ; p>0,05) против увеличения частоты встречаемости низкой физической активности у лиц без профилактических вмешательств (df=1;  $\chi^2=6,9$ ; p<0,01).

Таблица 2 – Динамика поведенческих факторов риска с учетом профилактических мероприятий

| Фактор риска                    | Профилактические мероприятия имеются |        |       | Профилактические мероприятия отсутствуют |        |       |
|---------------------------------|--------------------------------------|--------|-------|------------------------------------------|--------|-------|
|                                 | 1 этап                               | 2 этап | p     | 1 этап                                   | 2 этап | p     |
| Курение в настоящем, %          | 51,9                                 | 36,9   | <0,05 | 45,5                                     | 37,3   | >0,05 |
| Злоупотребление алкоголем, %    | 27,9                                 | 18,4   | <0,05 | 21,7                                     | 20,2   | >0,05 |
| Низкая физическая активность, % | 25,0                                 | 30,4   | >0,05 | 20,5                                     | 30,9   | <0,01 |

Таблица 3 – Динамика метаболических факторов риска и скорости клубочковой фильтрации с учетом профилактических мероприятий

| Фактор риска                    | Профилактические мероприятия имеются |            |        | Профилактические мероприятия отсутствуют |           |        |
|---------------------------------|--------------------------------------|------------|--------|------------------------------------------|-----------|--------|
|                                 | 1 этап                               | 2 этап     | p      | 1 этап                                   | 2 этап    | p      |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>          | 25,3±0,4                             | 26,2±0,4   | <0,1   | 26,0±0,2                                 | 27,4±0,3  | <0,001 |
| ОХС, ммоль/л                    | 5,77±0,11                            | 6,47±0,11  | <0,001 | 5,80±0,07                                | 6,61±0,08 | <0,001 |
| ТГ, ммоль/л                     | 1,40±0,10                            | 1,62±0,11  | >0,05  | 1,78±0,09                                | 2,04±0,09 | <0,05  |
| Глюкоза, ммоль/л                | 5,86±0,08                            | 6,10±0,15  | >0,05  | 6,15±0,07                                | 6,38±0,08 | <0,05  |
| СКФ, мл/мин*1,73 м <sup>2</sup> | 111,1±4,1                            | 116,5±21,1 | >0,05  | 109,2±2,5                                | 94,8±2,0  | <0,001 |

В группе высокого риска развития АГ динамика метаболических факторов риска и СКФ с учетом профилактических мероприятий представлена в таблице 3.

Согласно таблице 3, в группе лиц, участвующих в профилактических мероприятиях, отмечается лишь тенденция к росту ИМТ ( $df=1$ ;  $F=3,1$ ;  $p<0,1$ ), в то время как у лиц без них достоверное увеличение ( $df=1$ ;  $F=14,4$ ;  $p<0,1$ ), так же у них отсутствует рост уровня триглицеридов ( $df=1$ ;  $F=2,2$ ;  $p>0,05$ ) и глюкозы ( $df=1$ ;  $F=1,9$ ;  $p>0,05$ ), в отличие от лиц без профилактических воздействий (соответственно  $df=1$ ;  $F=4,5$ ;  $p<0,05$  и  $df=1$ ;  $F=4,1$ ;  $p<0,05$ ). Наблюдается рост уровня холестерина как у лиц с профилактическими вмешательствами, так и без них (соответственно  $df=1$ ;  $F=19,6$ ;  $p<0,001$  и  $df=1$ ;  $F=54,0$ ;  $p<0,001$ ). Вместе с тем, средний уровень ОХС был ниже в группе лиц с профилактическими мероприятиями ( $df=1$ ;  $F=5,2$ ;  $p<0,05$ ).

Отсутствие достоверной динамики СКФ (соответственно 111,1±4,1 мл/мин\*1,73 м<sup>2</sup> и 116,5±21,0 мл/мин\*1,73 м<sup>2</sup>;  $df=1$ ;  $F=0,1$ ;  $p>0,05$ ) отмечается в группе лиц, которым проводились профилактические вмешательства, в то время как у лиц без профилактических воздействий наблюдается достоверное снижение СКФ (соответственно 109,2±2,5 мл/мин\*1,73 м<sup>2</sup> и 94,8±2,0 мл/мин\*1,73 м<sup>2</sup>  $df=1$ ;  $F=19,8$ ;  $p<0,001$ ).

Таким образом, снижение относительного риска развития АГ под влиянием профилактических мероприятий обусловлено положительным воздействием на поведенческие и метаболические факторы риска, а также функцию почек.

## Заключение

1. Частота развития АГ по данным 10-летнего проспективного исследования в группе лиц, которым проводились профилактические мероприятия, составляла 28,5% и была достоверно ниже 41,3% без них ( $p<0,001$ ). При изучении взаимосвязи между частотой встречаемости новых случаев АГ и отсутствием профилактических мероприятий в условиях санатория, независимо от возраста, пола и фактора профессиональной деятельности, выявлена значимая положительная связь, выраженная в уменьшении относительного риска развития АГ в 1,85 раза ( $p<0,001$ ) при наличии профилактических мероприятий.

2. Установлена по данным 10-летнего наблюдения в группе высокого риска развития АГ как у лиц с неблагоприятными производственными факторами ( $p<0,01$ ), так и без них ( $p<0,05$ ) более низкая частота развития АГ под влиянием профилактических мероприятий, обусловленная положительным влиянием на поведенческие и метаболические факторы риска, а также на функцию почек.

## Литература

1. Сердечно-сосудистые заболевания в Республике Беларусь: анализ ситуации и стратегии контроля / А. Г. Мрочек [и др.]; Нац. Акад. Беларуси, Респ. науч.-практ. центр «Кардиология». Минск : Беларус. навука, 2011. 342 с.
2. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией / И. Е. Чазова [и др.] // Кардиология. 2014. № 10. С. 4–12.
3. Исаков, Е. Б. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний / Е. Б. Исаков // Медицина и экология. 2017. № 2. С. 19–28.
4. Оганов, Р. Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний / Р. Г. Оганов, С. А. Шальнова, А. М. Калинина. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. 216 с.
5. Иванов, А. А. Сочетанное влияние производственных химических факторов и напряженности труда на липидный спектр крови у разных категорий работников нефтеперерабатывающего предприятия [Электронный ресурс] / А. А. Иванов, В. Г. Бовтюшко, В. А. Чепурнов. Режим доступа: <https://medinef.ru/dlya-vrachej/nauchnaya-zhizn/sochetannoe-vliyanie-proizvodstvennykh-khimicheskikh-faktorov-i-napryazhennosti-truda-na-lipidnyj-spektr-krovi-u-raznykh-kategorij-rabotnikov-neftepererabatyvayushhego-predpriyatiya>. Дата доступа: 30.06.2022.
6. Артериальная гипертензия на рабочем месте: факторы риска и популяционное значение / В. А. Стрижаков [и др.] // Терапевт. арх. 2018. № 9. С. 138–143. doi: 10.26442/terarkh2018909138-143
7. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. Guidelines sub-committee of the World Health Organization / J. Chalmers [et al.] // Clin. Exp. Hypertens. 1999 Jul-Aug. Vol. 21, N 5/6. P. 1009–1060. doi: 10.3109/10641969909061028
8. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/AphA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines / P. K. Whelton [et al.] // Hypertension. 2018 Jun. Vol. 71, N 6. P. 1269–1324. doi: 10.1161/HYP.0000000000000066
9. Разработка системы мониторинга поведенческих факторов риска развития хронических неинфекционных заболеваний в России : исслед. в Москве [2000–2001 гг.] / И. С. Глазунов [и др.]; Гос. науч.-исслед. центр профилактич. медицины Минздрава РФ, Отд. разраб. политики и стратегии профилактики заболеваний и укрепления здоровья. Москва : МАКС Пресс, 2002. 119 с.
10. Некрасова, А. А. Патолофизиологическая роль вкусовой чувствительности к поваренной соли и определение его при лечении больных гипертонической болезнью диуретиками / А. А. Некрасова, Ю. И. Суворов, З. М. Мусаев // Бюл. Всесоюз. кардиол. науч. центра АМН СССР. 1984. № 1. С. 68–72.
11. Friedewald, W. T. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge / W. T. Friedewald, R. I. Levy, D. S. Fredrickson // Clin. Chem. – 1972 Jun. Vol. 18, N 6. P. 499–502.
12. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) / Z. Reiner [et al.] // Eur. Heart. J. 2011 Jul. Vol. 32, N 14. P. 1769–1818. doi: 10.1093/eurheartj/ehr158
13. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / T. F. Members [et al.] // Eur. Heart. J. 2013 Oct. Vol. 34, N 39. P. 3035–3087. doi: 10.1093/eurheartj/ehf108
14. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension / B. Williams [et al.] // Blood Press. 2018 Dec. Vol. 27, N 6. P. 314–340. doi: 10.1080/08037051.2018.1527177
15. Метод определения вероятности развития артериальной гипертензии у работников нефтеперерабатывающей отрасли : инструкция по применению № 039-0419 : утв. 25.04.2019 г. / В. П. Подпалов [и др.]; М-во здравоохранения Республики Беларусь [и др.]. Витебск, 2019. 14 с.
16. Наследов, А. Д. SPSS 19: профессиональный статистический анализ данных / А. Д. Наследов. Санкт-Петербург : Питер, 2011. 399 с.

Поступила 22.04.2022 г.

Принята в печать 08.06.2022 г.

## References

1. Mrochek AG, Grakovich AA, Kozlov ID, Gorbachev VV; Nats Akad Belarusi, Resp nauch-prakt tsentr «Kardiologiya». Cardiovascular Diseases in the Republic of Belarus: Situation Analysis and Control Strategies. Minsk, RB: Belarus navuka; 2011. 342 p. (In Russ.)
2. Chazova IE, Zhernakova IuV, Oshchepkova EV, Shalnova SA, Iarovaia EB, Konradi AO, i dr. Prevalence of cardiovascular risk factors in the Russian population of patients with arterial hypertension. Kardiologiya. 2014;(10):4-12. (In Russ.)
3. Iskakov EB. Epidemiology of cardiovascular disease. Meditsina Ekologiya. 2017;(2):19-28. (In Russ.)
4. Oganov RG, Shalnova SA, Kalinina AM. Prevention of cardiovascular diseases. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2009. 216 p. (In Russ.)
5. Ivanov AA, Bovtiushko VG, Chepurnov VA. Combined effect of industrial chemical factors and work stress on the blood lipid spectrum in different categories of oil refinery workers. Available from: <https://medinef.ru/dlya-vrachej/nauchnaya-zhizn/sochetannoe-vliyanie-proizvodstvennykh-khimicheskikh-faktorov-i-napryazhennosti-truda-na-lipidnyj-spektr-krovi-u-raznykh-kategorij-rabotnikov-neftepererabatyvayushhego-predpriyatiya>. [Accessed 30th June 2022]. (In Russ.)
6. Strizhakov LA, Babanov SA, Lebedeva MV, Moiseev SV, Fomin VV. Arterial hypertension in the workplace: risk factors and population significance. Terapevt Arkh. 2018;(9):138-

43. (In Russ.). doi: 10.26442/terarkh2018909138-143
7. Chalmers J, MacMahon S, Mancia G, Whitworth J, Beilin L, Hansson L, et al. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. Guidelines sub-committee of the World Health Organization. Clin Exp Hypertens. 1999 Jul-Aug;21(5-6):1009-60. doi: 10.3109/10641969909061028
8. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Himmelfarb CD, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/AphA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2018 Jun;71(6):1269-1324. doi: 10.1161/HYP.0000000000000066
9. Glazunov IS, Potemkina RA, Popovich MV, Deev AD, Kamardina TV, Oganov RG, i dr; Gos nauch-issled tsentr profilakt meditsiny Minzdrava RF, Otd razrab politiki i strategii profilaktiki zabolevaniy i ukrepleniya zdorov'ya. Development of a System for Monitoring Behavioral Risk Factors for Chronic Non-Communicable Diseases in Russia: issled. v Moskve [2000-2001 gg]. Moscow, RF: MAKSPress; 2002. 119 p. (In Russ.)
10. Nekrasova AA, Suvorov IuI, Musaev ZM. Pathophysiological role of taste sensitivity to table salt and its determination in the treatment of hypertensive patients with diuretics. Byul Vsesoyuz Kardiolog Nauch Tsentra AMN SSSR. 1984;(1):68-72. (In Russ.)
11. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem. 1972 Jun;18(6):499-502.
12. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen M-R, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 2011 Jul;32(14):1769-818. doi: 10.1093/eurheartj/ehr158
13. Members TF, Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J. 2013 Oct;34(39):3035-87. doi: 10.1093/eurheartj/eh108
14. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. Blood Press. 2018 Dec;27(6):314-340. doi: 10.1080/08037051.2018.1527177
15. Podpalov V. P, Ukla AA, Schastlivenko AI, Podpalova OV, Chubrik SM, Ginko IV, i dr; M-vo zdavookhraneniya Respubliki Belarus', i dr. Method for determining the likelihood of developing arterial hypertension in oil refinery workers: instruktsiya po primeneniyu № 039-0419: utv 25.04.2019 g. Vitebsk, RB; 2019. 14 p. (In Russ.)
16. Nasledov AD. SPSS 19: Professional Statistical Data Analysis. St. Petersburg, RF: Piter; 2011. 399 p. (In Russ.)

Submitted 22.04.2022

Accepted 08.06.2022

#### Сведения об авторах:

А.А. Укла – ассистент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики, Гомельский государственный медицинский университет

E-mail: Aliukla@mail.ru – Укла Али Абдулаевич

А.И. Счастливенко – к.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет

В.П. Подпалов – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и кардиологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет

#### Information about authors:

A.A. Ukla – lecturer of the Outpatient Therapy and General Medical Practice Chair, Gomel State Medical University

E-mail: Aliukla@mail.ru – Ali A. Ukla

A.I. Schastlivenko – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the General Medical Practice Chair, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University

V.P. Podpalov – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Hospital Therapy and Cardiology with the course of the Faculty for Advanced Training and Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.3.53>

## **Беременность и перинатальные исходы у женщин с инфекцией Covid-19. Опыт УЗ «Витебский областной клинический родильный дом»**

**В.И. Харленок<sup>1</sup>, Е.Г. Леонович<sup>2</sup>, Л.А. Рослик<sup>2</sup>, М.П. Фомина<sup>1</sup>, Е.Е. Бордюкова<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Витебский областной клинический родильный дом, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №3. – С. 53-63.

## **Pregnancy and perinatal outcomes in women with Covid-19 infection. The experience of the Vitebsk Regional Clinical Maternity Hospital**

**V.I. Kharlenak<sup>1</sup>, E.G. Leonovich<sup>2</sup>, L.A. Roslik<sup>2</sup>, M.P. Famina<sup>1</sup>, E.E. Bordyukova<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Vitebsk Regional Clinical Maternity Hospital, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2022;21(3):53-63.

---

### **Резюме.**

В настоящее время имеются немногочисленные противоречивые данные о влиянии коронавирусной инфекции COVID-19 на течение беременности, родов, состояние плода и послеродовой период. Нами был проведен анализ течения беременности, родов и послеродового периода у 973 беременных, рожениц и родильниц с различной степенью тяжести течения инфекции COVID-19 по данным Витебского областного клинического родильного дома. Изучены истории родов женщин с COVID-19: 393 – с бессимптомной инфекцией, 464 – с легкой, 100 – со средне-тяжелой и 16 – с тяжелой формой инфекции. Проанализировано состояние 365 новорожденных, родившихся от матерей с инфекцией COVID-19. У всех новорожденных (100%) с согласия матери на 3-и сутки жизни брали мазок из зева/ротоглотки для определения SARS-CoV-2 методом ПЦР. У новорожденных, родившихся от матерей с COVID-19, в 100% случаев были получены отрицательные результаты.

**Ключевые слова:** COVID-19, коронавирусная инфекция и беременность, роды, перинатальные исходы.

### **Abstract.**

Currently there are few conflicting data on the impact of coronavirus infection COVID-19 on the course of pregnancy, childbirth, fetus status and postpartum period. We have analyzed the course of pregnancy, childbirth and postpartum period in 973 women with various severity degrees of COVID-19 infection during pregnancy, in labor and postpartum period according to the data of the Vitebsk Regional Clinical Maternity Hospital. We have studied labor and delivery medical records of women with COVID-19: out of them 393 were asymptomatic women, 464 – mild cases, 100 – with moderate and 16 with severe infection. The health status of 365 newborns from COVID-19-infected mothers was analyzed. A throat/oropharyngeal swab was taken to determine SARS-CoV-2 by PCR on the 3rd day after childbirth in all newborns (100%) with the mother's consent. Negative results were obtained in 100% of newborns from mothers with COVID-19.

**Keywords:** COVID-19, coronavirus infection and pregnancy, childbirth, perinatal outcomes.

---

### **Введение**

В настоящее время имеются немногочисленные данные о клинических проявлениях и перинатальных исходах при инфекции COVID-19 во

время беременности или в течение послеродового периода [1-4].

Беременность является фактором риска тяжелого течения COVID-19. Физиологические изменения в сердечно-сосудистой, дыхательной и

иммунной системах во время беременности повышают уязвимость женщины к тяжелой, в том числе вирусной, инфекции [2, 4, 5]. Со второй половины беременности растет нагрузка на сердечно-сосудистую систему, легкие из-за высокого стояния диафрагмы в результате роста беременной матки, усиления функции сердца и легких в связи с нарастанием потребности в кислороде как матери, так и ребенка [2, 5]. Кроме этого, для беременных характерна гиперкоагуляция с повышенным образованием тромбина и усилением внутрисосудистого воспаления [4, 5]. В результате при пневмонии при COVID-19 во время беременности более быстро развивается дыхательная недостаточность и выше риск тромбозов [2, 4, 5].

Во время беременности повышается предрасположенность к развитию артериальной гипертензии и гестационного сахарного диабета, которые в настоящее время являются признанными факторами риска развития тяжелого острого респираторного синдрома, вызываемого коронавирусами, в том числе и SARS-CoV-2 [2, 4-6].

Цель исследования – изучить течение беременности, родов, послеродового периода, перинатальные исходы у беременных, рожениц и родильниц с коронавирусной инфекцией, а также состояние новорожденных, родившихся от матерей с подтвержденной инфекцией COVID-19.

### Материал и методы

С 17 ноября 2020 года приказом главного управления по здравоохранению Витебского облисполкома УЗ «Витебский областной клинический родильный дом» определено для оказания медицинской помощи беременным и родильницам Витебской области и г. Витебска с подтвержденной коронавирусной инфекцией и ОРВИ. С 17 ноября 2020 года до 31 декабря 2021 года в родильный дом поступили 973 беременные и родильницы с подтвержденной SARS-CoV-2 инфекцией. Проведен ретроспективный анализ 973 историй родов, 365 историй развития новорожденных. Изучено состояние новорожденных, родившихся от матерей с инфекцией COVID-19.

При проведении исследования мы руководствовались актуальной на время поступления пациентов нормативно-правовой базой Министерства здравоохранения Республики Беларусь, в частности «Рекомендациями (временными) об организации оказания медицинской помощи пациентам с инфекцией COVID-19», в которых

определены критерии диагностики бессимптомной, легкой и тяжелой форм течения инфекции COVID-19 [8-10].

Для диагностики инфекции COVID-19 амбулаторно накануне плановой госпитализации для родоразрешения и лечения в отделении патологии беременных, а также в приемном покое при поступлении в родильный дом использовались следующие методы: определение РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР в 74,6% случаев, серологические методы: выявление иммуноглобулинов класса М и класса G SARS-CoV-2 (ИФА, ИХИ) – в 18,8% и качественное определение антигена (Ag) – в 6,6%.

По показаниям на догоспитальном этапе для диагностики пневмонии проводились обзорная рентгенография легких (95,8%) или КТ (4,2%). С диагностированной пневмонией госпитализированы в УЗ «ВОКРД» 116 (74,8%) пациентов. В родильном доме имеется передвижная рентгенологическая установка, что позволило в 100% случаев использовать обзорную рентгенографию легких и выявить пневмонию еще у 39 (25,2%) женщин на уровне приемного покоя и/или в акушерском отделении патологии беременности.

В стационаре обследование всех пациентов проводилось согласно «Рекомендациям (временным) об организации оказания медицинской помощи пациентам с инфекцией COVID-19», актуальным на момент их поступления: общий анализ крови; биохимический анализ крови (СРБ, глюкоза, мочевины, креатинин, Na, K, Cl, ЛДГ, КФК, общий белок, альбумин, АЛТ, АСТ, билирубин); коагулограмма с определением Д-димеров; общий анализ мочи с определением удельного веса. При подозрении или наличии бактериальной инфекции определялись прокальцитонин, интерлейкин-6 [8-10].

Лабораторией родильного дома внедрены с марта 2021 года качественное определение АГ SARS-CoV-2 иммунохроматографическим методом (экспресс-тест) для экстренной диагностики COVID-19 (256 исследований); с августа 2021 года – определение антиромбина III (72 исследования) и анти-Ха активности для контроля терапии низкомолекулярными гепаринами (97 исследований).

При среднетяжелой и тяжелой формах инфекции, кроме вышеперечисленного, проводились:

– ежедневное определение состояния кислотно-щелочного баланса капиллярной или артериальной крови;

– анализ крови на интерлейкин-6 – пациентам с прогрессирующим нарушением дыхательной функции и/или полиорганной недостаточностью (на момент госпитализации и через 5-7 дней по показаниям);

– исследование уровня антитромбина III и/или анти-Ха активности;

– анализ крови на тропонин, КФК-МВ, миоглобин; УЗИ сердца и сосудов нижних конечностей – при подозрении на COVID-19-ассоциированное повреждение миокарда [8, 9, 10].

Из инструментальных методов исследования применяли рентгенографию органов грудной клетки в динамике для диагностики пневмонии и контроля состояния легких на фоне проводимой терапии.

Постоянный мониторинг состояния плода осуществлялся независимо от формы инфекции COVID-19: ежедневно проводилась кардиотокография (КТГ), по показаниям – УЗИ, доплерометрия сосудов матки и плода.

Для определения тактики лечения и ведения пациентов с тяжелой формой инфекции COVID-19 постоянно к участию в консилиумах привлекались сотрудники кафедр УО «ВГМУ», врачи-инфекционисты УЗ «ВОКИБ», врачи-анестезиологи-реаниматологи УЗ «ВОКБ»; врачи-специалисты Республиканского и областного центров оказания экстренной медицинской помощи.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета STATISTICA 10.0. При этом были использованы модули Basic Statistic/Tables. Качественные показатели представлены в абсолютных (n) и в относительных (%) величинах. Для проверки нулевой статистической гипотезы об отсутствии различий между относительными частотами в двух группах использовали t-тест (модуль «Основные статистики и таблицы», процедура «Различие между двумя пропорциями» программы Statistica 6.0). Значения считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Значения считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

С 17 ноября 2020 года по 31 декабря 2021 год в областной родильный дом г. Витебска госпитализированы 973 беременные и родильницы с подтвержденной инфекцией COVID-19, в том числе 393 (40,4%) пациентки с отсутствием клинических симптомов, 464 (47,7%) – с легким, 100 (10,3%) – со среднетяжелым и 16 (1,6%) – с тяжелым течением инфекции.

Инфекция COVID-19 выявлена у 686 (70,5%) женщин амбулаторно при плановом обследовании накануне госпитализации; у 141 (14,5%) беременной и родильницы, которые переведены в УЗ «ВОКРД», – в других стационарах города Витебска и области; у 146 (15%) женщин – после обследования на этапе приемного покоя родильного дома при наличии симптомов ОРВИ.

До или во время данной беременности 51 (4,9%) женщина перенесла инфекцию COVID-19 в бессимптомной или легкой форме; 209 (20%) отмечали контакты с больными инфекцией COVID-19 родственниками, 8 (0,8%) – с другими пациентами по палате в других учреждениях города и области, у 5 (0,5%) работа связана с контактами с инфекцией COVID-19.

Нами изучено количество пациентов, госпитализированных в стационар, по месяцам и выявлена зависимость от времени года и штамма инфекции COVID-19 (рис. 1). Чаще госпитализи-

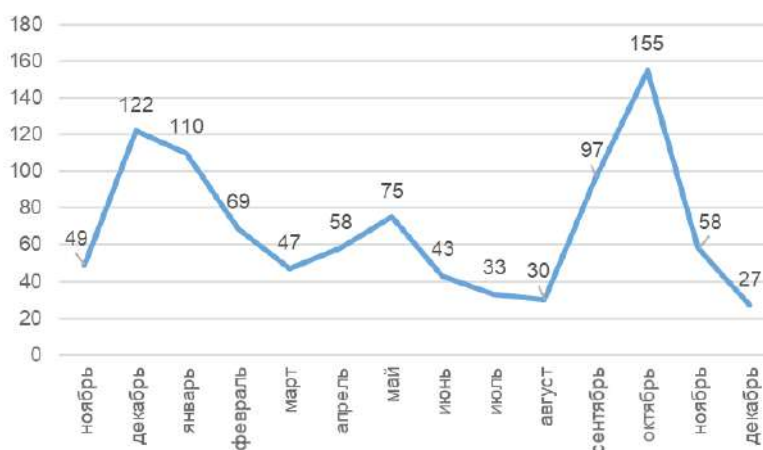


Рисунок 1 – График изменения количества госпитализированных пациентов по месяцам

ровались пациенты в декабре – январе 2020 года (штамм «альфа») и октябре – ноябре 2021 года (штамм «дельта»).

Анализируя клиническое течение новой коронавирусной инфекции в зависимости от периода госпитализации, необходимо отметить, что до августа 2021 года инфекция чаще протекала бессимптомно, легкие формы встречались в 1,5–3,1 раза реже, среднетяжелые и тяжелые – значительно реже (табл. 1). С августа 2021 года ситуация резко изменилась: над бессимптомными формами начали превалировать формы с легким течением, а в декабре 2021 года – и со среднетяжелым те-

чением; начиная с октября 2021 года наметилась стойкая тенденция к увеличению среднетяжелых форм COVID-19; не уменьшилось в этот период и количество случаев тяжелого течения инфекции.

Также изучена зависимость формы клинического течения инфекции COVID-19 от срока беременности, в котором произошло заражение (табл. 2). У 44 (42,7%) пациентов среднетяжелая и у 7 (43,7%) тяжелая форма инфекции COVID-19 диагностирована в сроке беременности от 27 до 34 недель. У каждой третьей беременной среднетяжелая форма диагностирована в сроке 29-30 недель, тяжелая – 27-30 недель.

Таблица 1 – Клиническое течение инфекции COVID-19 в зависимости от периода госпитализации, n (%)

| Период госпитализации (месяц, год) | Формы клинического течения инфекции COVID-19 |            |                |          |               |
|------------------------------------|----------------------------------------------|------------|----------------|----------|---------------|
|                                    | бессимптомная                                | легкая     | средне-тяжелая | тяжелая  | всего (n=973) |
| Ноябрь 2020                        | 24 – 49%                                     | 21 – 42,8% | 4 – 8,2%       | –        | 49 – 5,3%     |
| Декабрь 2020                       | 62 – 50,8%                                   | 54 – 44,3% | 4 – 3,3%       | 2 – 1,6% | 122 – 12%     |
| Январь 2021                        | 59 – 53,6%                                   | 40 – 36,4% | 9 – 8,2%       | 2 – 1,8% | 110 – 11,1%   |
| Февраль 2021                       | 30 – 43,5%                                   | 37 – 53,7% | 1 – 1,4%       | 1 – 1,4% | 69 – 7,1%     |
| Март 2021                          | 26 – 55,3%                                   | 17 – 36,2% | 4 – 8,5%       | –        | 47 – 5,3%     |
| Апрель 2021                        | 33 – 56,9%                                   | 17 – 29,3% | 7 – 12,1%      | 1 – 1,7% | 58 – 6,1%     |
| Май 2021                           | 52 – 69,3%                                   | 17 – 22,7% | 5 – 6,7%       | 1 – 1,3% | 75 – 8,2%     |
| Июнь 2021                          | 23 – 53,5%                                   | 11 – 25,6% | 9 – 20,9%      | –        | 43 – 5,3%     |
| Июль 2021                          | 14 – 42,4%                                   | 16 – 48,5% | 3 – 9,1%       | –        | 33 – 3,4%     |
| Август 2021                        | 11 – 36,7%                                   | 14 – 46,7% | 4 – 13,3%      | 1 – 3,3% | 30 – 3%       |
| Сентябрь 2021                      | 16 – 16,5%                                   | 70 – 72,2% | 8 – 8,2%       | 3 – 3,1% | 97 – 9,8%     |
| Октябрь 2021                       | 32 – 20,6%                                   | 94 – 60,6% | 25 – 16,2%     | 4 – 2,6% | 155 – 15,1%   |
| Ноябрь 2021                        | 13 – 22,4%                                   | 33 – 56,9% | 11 – 19%       | 1 – 1,7% | 58 – 5,7%     |
| Декабрь 2021                       | –                                            | 21 – 77,8% | 6 – 22,2%      | –        | 27 – 2,6%     |

Таблица 2 – Клиническое течение инфекции COVID-19 в зависимости от срока беременности, в котором произошло заражение, n (%)

| Срок беременности         | Всего (n=973) | Формы клинического течения инфекции COVID-19 |             |               |          |
|---------------------------|---------------|----------------------------------------------|-------------|---------------|----------|
|                           |               | бессимптомная                                | легкая      | среднетяжелая | тяжелая  |
| До 12 недель              | 40 – 3,8%     | 17 – 42,5%                                   | 18 – 45%    | 5 – 12,5%     | –        |
| 12-22 недели              | 116 – 11%     | 21 – 18,1%                                   | 72 – 62%    | 19 – 16,4%    | 4 – 3,5% |
| 23-26 недель              | 61 – 5,8%     | 12 – 18,1%                                   | 36 – 59%    | 13 – 21,3%    | –        |
| 27-28 недель              | 41 – 3,9%     | 15 – 36,6%                                   | 18 – 43,9%  | 5 – 12,2%     | 3 – 7,3% |
| 29-30 недель              | 43 – 4,1%     | 8 – 18,6%                                    | 19 – 44,2%  | 13 – 30,2%    | 3 – 7%   |
| 31-32 недели              | 58 – 5,5%     | 11 – 19%                                     | 33 – 56,9%  | 13 – 22,4%    | 1 – 1,7% |
| 33-34 недели              | 73 – 7%       | 18 – 24,7%                                   | 42 – 57,5%  | 13 – 17,8%    | –        |
| 35-36 недель              | 54 – 5,2%     | 10 – 18,5%                                   | 33 – 61,1%  | 8 – 14,8%     | 3 – 5,6% |
| 37 недель и более         | 383 – 36,6%   | 214 – 55,9%                                  | 160 – 41,8% | 7 – 1,8%      | 2 – 0,5% |
| После родов               | 74 – 7,1%     | 48 – 64,9%                                   | 22 – 29,7%  | 4 – 5,4%      | –        |
| Самопроизвольные выкидыши | 30 – 2,9%     | 19 – 63,3%                                   | 11 – 36,7%  | –             | –        |

Таблица 3 – Сопутствующая экстрагенитальная и гинекологическая патология у беременных женщин в зависимости от формы клинического течения инфекции COVID-19, n (%)

| Экстрагенитальная патология                | Форма клинического течения инфекции COVID-19 |                |                                | Всего (n=869) |
|--------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------|--------------------------------|---------------|
|                                            | бессимптомная (n=326)                        | легкая (n=434) | среднетяжелая и тяжелая (n=99) |               |
| Анемия                                     | 32 (9,8%)                                    | 38 (8,8%)      | 19 (19,2%)*, **                | 89 (10,2%)    |
| Ожирение, индекс массы тела 30-34,9        | 14 (4,3%)                                    | 28 (6,5%)      | 10 (10,1%)*                    | 52 (5,9%)     |
| Ожирение, индекс массы тела 35-39,9        | 5 (1,5%)                                     | 8 (1,8%)       | 0 (10,1%)*, **                 | 23 (2,6%)     |
| Дефицит массы тела                         | 7 (2,1%)                                     | 3 (0,7%)       | 2 (2,4%)                       | 12 (1,4%)     |
| Патология щитовидной железы                | 20 (6,1%)                                    | 18 (4,1%)      | 10 (10,1%)                     | 48 (5,5%)     |
| Болезни мочевыделительной системы          | 13 (3,9%)                                    | 22 (5%)        | 3 (3,6%)                       | 38 (4,4%)     |
| Артериальная гипертензия                   | 10 (3,0%)                                    | 11 (2,5%)      | 13 (13,1%)*                    | 34 (3,9%)     |
| Сахарный диабет, в том числе гестационный  | 8 (2,5%)                                     | 5 (1,2%)       | 3 (3,6%)                       | 16 (1,8%)     |
| Заболевания ЖКТ + хр.гепатит С             | 4 (1,2%)                                     | 11(2,5%)       | 4 (4%)                         | 19 (2,2%)     |
| Хронические заболевания легких             | 4 (1,2%)                                     | 11 (2,5%)      | 1 (1,2%)                       | 16 (1,8%)     |
| МАС: дополнительная хорда левого желудочка | 19 (5,8%)                                    | 21 (4,8%)      | 2 (2,4%)                       | 42 (4,8%)     |
| ВПС                                        | 3 (0,9%)                                     | 4 (0,9%)       | 1 (1,2%)                       | 8 (0,9%)      |
| Всего:                                     | 139 (42,6%)                                  | 180 (41,4%)    | 78 (78,8%)*, **                | 397 (45,7)    |
| Гинекологические заболевания               |                                              |                |                                |               |
| Миома матки                                | 11 (3,3%)                                    | 3 (0,7%)       | 7 (7%)                         | 21 (2,4%)     |

Примечание: \* – справедливость нулевой гипотезы по сравнению с бессимптомным течением заболевания ( $p<0,05$ ); \*\* – справедливость нулевой гипотезы по сравнению с легким течением заболевания ( $p<0,05$ ).

Экстрагенитальная и гинекологическая патология диагностирована у 869 (89,3%) беременных и родильниц с новой коронавирусной инфекцией (табл. 3). При этом необходимо отметить, что экстрагенитальные заболевания статистически значимо чаще отмечались у женщин со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19, чем у женщин с легким течением заболевания или отсутствием клинических симптомов.

Из сопутствующих экстрагенитальных заболеваний чаще всего диагностировались анемия, которая при тяжелой форме заболевания встречалась в 2,0 раза чаще, чем при бессимптомной, и в 2,2 раза чаще, чем при легкой форме. Статистически значимо чаще у беременных со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 по сравнению с беременными с легким и бес-

симптомным течением отмечались нарушения жирового обмена (ИМТ 30,0-39,9), артериальная гипертензия.

По данным мониторингирования артериального давления и частоты сердечных сокращений можно сделать вывод, что беременные с инфекцией COVID-19 склонны к артериальной гипотонии и брадикардии.

Беременность у обследованных пациентов в 9,8% случаев протекала без осложнений. Из осложнений отмечены: угроза прерывания беременности, плацентарная недостаточность (ПН), хроническая гипоксия плода (ХГП), синдром задержки роста плода (СЗРП). Обращает на себя внимание редко встречающаяся преэклампсия, всего 7 случаев (0,8%), по данным МЗ РБ в 2021 году по республике – 8,7% (табл. 4).

Таблица 4 – Осложнения беременности в зависимости от формы клинического течения инфекции COVID-19, n (%)

| Гестационное осложнение                           | Форма клинического течения инфекции COVID-19 |                   |                         |                   |                |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------|-------------------------|-------------------|----------------|
|                                                   | бессимптомная<br>(n=335)                     | легкая<br>(n=434) | среднетяжелая<br>(n=83) | тяжелая<br>(n=16) | всего<br>n=878 |
| Угрожающие преждевременные роды                   | 48 (14,3%)                                   | 52 (12%)          | 11 (13,3%)              | 6 (37,5%)*,**     | 117<br>(13,3%) |
| Угрожающий выкидыш                                | 6 (1,8%)                                     | 29 (6,7%)*        | 9 (10,8%)*              | 2 (12,5%)*        | 46 (5,2%)      |
| ПН, ХГП, СЗРП                                     | 27 (8,1%)                                    | 31 (7,1%)         | 9 (10,8%)               | 2 (12,5%)         | 69 (7,9%)      |
| Артериальная гипертензия, вызванная беременностью | 11 (3,3%)                                    | 9 (2%)            | –                       | –                 | 20 (2,3%)      |
| Отеки, протеинурия, вызванные беременностью       | 27 (8,1%)                                    | 20 (4,6%)*        | 2 (2,4%)                | 1 (6,25%)         | 50 (5,7%)      |
| Преэклампсия умеренная                            | 1 (0,3%)                                     | 3 (0,7%)          | 3 (3,6%)                | –                 | 7 (0,8%)       |
| Всего:                                            | 120 (35,8%)                                  | 144 (33,2%)       | 34 (41%)                | 11<br>(68,8%)*,** | 309<br>(35,2%) |

Примечание: \* – справедливость нулевой гипотезы по сравнению с бессимптомным течением заболевания ( $p<0,05$ ); \*\* – справедливость нулевой гипотезы по сравнению с легким и среднетяжелым течением заболевания ( $p<0,05$ ).

Основными клиническими симптомами у беременных при легкой форме инфекции COVID-19 явились боль, першение в горле (60%); насморк (40%); аносмия (35%). При среднетяжелой и тяжелой формах, кроме вышеперечисленных симптомов, в 100% случаев были типичные симптомы пневмонии: кашель сухой или с трудно отделяемой мокротой, повышение температуры до 38°C, озноб, слабость, одышка при нагрузке.

Результаты лабораторных исследований оценивались в динамике. При бессимптомном и легком течении заболевания они не отличались от здоровых беременных и послеродовых женщин.

В лабораторных показателях при пневмонии средней степени тяжести и тяжелой в общем анализе крови отмечены лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения, повышение СОЭ. В биохимическом анализе крови: повышение СРБ, ЛДГ, снижение общего белка, увеличение АЛТ, АСТ. Повышение уровня СРБ в динамике расценивали как свидетельство острой фазы воспаления; повышение ЛДГ – как возможный лабораторный признак поражения легких, так как этот показатель является высокочувствительным, но неспецифичным.

Уровень прокальцитонина в крови определяли у всех пациентов для диагностики наличия бактериальных осложнений, что являлось важным при решении вопроса о назначении, продолжении или отмене антибиотикотерапии.

Анализ крови на интерлейкин-6 у пациентов с прогрессирующим нарушением дыхатель-

ной функции на момент госпитализации и через 5-7 дней по показаниям были проведены у 27 пациентов.

Оценивая уровень D-димеров, учитывали вероятность естественного роста этого показателя при беременности. Исследование уровня D-димеров, широко практикуемое среди общей популяции пациентов с COVID-19, у беременных имеет невысокую клиническую значимость, поскольку разброс показателей уровня D-димеров при нормально протекающей беременности значительный и до сих пор не удалось установить достоверные референсные значения D-димеров при беременности [2, 4, 5, 7]. В связи с этим оценку уровня D-димеров проводили в динамике, определяя показатель каждые три дня, обращая внимание не только на абсолютный уровень, но и на ежесуточный прирост.

На ЭКГ у пациентов с бессимптомной, легкой и среднетяжелой формами изменений не было выявлено, в отличие от тяжелой пневмонии, когда в 30% случаев отмечали наличие аритмии, тахикардии, нарушения проводимости пучка Гиса, что могло свидетельствовать о вторичном поражении миокарда.

При подозрении на COVID-19-ассоциированное повреждение миокарда в динамике проводились анализы крови на тропонин, КФК-МВ, миоглобин, которые у наших пациентов были в пределах нормы, проводилось УЗИ сердца и нижних конечностей. Пациенты консультировались

врачами-специалистами, у 5 выставлен диагноз вторичной миокардиопатии, даны рекомендации по наблюдению и лечению у кардиологов по месту жительства.

Косвенных признаков наличия ТЭЛА при ЭКГ (признаки перегрузки правых отделов сердца), УЗИ сердца (расширение правых отделов, увеличение среднего значения ДЛА) и тромбоза вен при УЗИ нижних конечностей не было выявлено ни в одном случае.

Лечение инфекции COVID-19 пациенты с бессимптомным (393) и легким (464) течением получали в акушерском отделении патологии беременных и в физиологическом родовом отделении. В отделениях проводился тщательный мониторинг состояния пациентов, сатурации (пульсоксиметрия), оценка состояния плода: ежедневно – КТГ, еженедельно – фетометрия и по показаниям – доплерометрия, терапия назначалась по акушерским показаниям. Средняя длительность лечения в отделении патологии беременных составила 16,6 койко/дней, в родовом отделении – 8,5.

При наличии средней степени тяжести и тяжелого течения инфекции COVID-19 или ухудшении состояния (пневмония с дыхательной недостаточностью, требующей кислородной поддержки) беременные, родильницы сразу госпитализировались в РАО.

С приходом «дельта» варианта SARS-CoV-2 в сентябре 2021 года клинические проявления инфекции развивались гораздо быстрее, иногда состояние пациента с легким течением могло стремительно ухудшиться в считанные часы или дни и стать критическим, и возникала необходимость перевода в РАО.

Показаниями для госпитализации явилась прогрессирующая ДН: ЧД >23-25/мин, снижение периферической сатурации <94-96%, SpO<sub>2</sub> <94%; тахикардия, гипотензия [8-10].

В РАО пролечено 155 беременных и родильниц, из них 139 (90%) женщин со среднетяжелым течением и 16 (10%) с тяжелым течением инфекции COVID-19.

Лечение в РАО осуществлялось мультидисциплинарной бригадой с участием администрации родильного дома, врачей-акушеров-гинекологов, анестезиологов-реаниматологов, терапевта, инфекциониста, сотрудников кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ПК УО «ВГМУ». Лечение 5 пациентов с тяжелой формой инфекции COVID-19 проводилось с участием специалистов

Республиканского центра экстренной медицины (проведено 14 консилиумов); 18 женщин со среднетяжелой и тяжелой формой инфекции со специалистами Витебского областного центра экстренной медицины (проведено 30 консилиумов).

Кислородная поддержка проводилась всем женщинам – использовались все виды подачи кислорода: назальные канюли; лицевые маски; высокопоточная неинвазивная вентиляция легких и инвазивная ИВЛ. На высокопоточной неинвазивной вентиляции легких проведены 4 пациентки – 25% от пневмоний тяжелой степени, 2 из которых переведены на ИВЛ, 2 сняты с потока с улучшением. На ИВЛ всего проведены 3 пациентки – 19% от пневмоний тяжелой степени.

В Прон-позиции все пациенты находились в течение 16-24 часов, при невозможности – в положении на левом боку.

Поддерживался водно-электролитный баланс адекватной гидратацией (нулевой баланс): инфузионная терапия, оральная регидратация (питьевой режим) с учетом баланса жидкости за прошлые сутки, данных гематокрита, удельного веса мочи.

При повышении температуры тела свыше 38°C с целью снятия гипертермического синдрома назначался парацетамол 5,0 мл/100 мл 0,9% Sol. NaCl внутривенно капельно в течение 15 минут.

С целью иммуносупрессии назначался дексаметазон по схеме, рекомендуемой МЗ РБ: 8-20 мг/сутки 5 дней, далее 8 мг/сутки 5 дней внутривенно капельно. При крайне тяжелом состоянии 5 (32%) пациентам на основании заключения врачебного консилиума с участием врача-инфекциониста и врача-анестезиолога-реаниматолога проводилась пульс-терапия: метилпреднизолон внутривенно титрованием 500 мг в 1-е сутки, затем 250 мг на протяжении 3 суток с последующим снижением дозы на 50% каждые 3 суток до полной отмены [8-10].

С целью профилактики венозной тромбоэмболии всем женщинам, госпитализированным в стационар, назначались НМГ (далтепарин, надропарин, эноксипарин) независимо от тяжести заболевания. Все пациенты, в т. ч. беременные, получали профилактические, а при среднетяжелой и тяжелой форме лечебные дозы НМГ, рассчитанные на фактическую массу тела. Контроль терапии низкомолекулярными гепаринами осуществлялся определением уровней антитромбина III и/или анти-Ха активности, который поддерживали в пределах 0,5-1,0 МЕ/мл.

Для противовирусного лечения с января 2021 года врачебным консилиумом с участием врача-инфекциониста после обязательного получения информированного согласия 70 беременным и 3 родильницам (45% от всех пневмоний) назначался Ремдесивир - противовирусное средство с активностью против тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного коронавирусом SARS-CoV-2.

Показанием для проведения противовирусной терапии явилась выраженная дыхательная недостаточность (ЧД более 25, SpO<sub>2</sub> менее 94%), необходимость постоянной кислородотерапии, повышение температуры тела до 38°C, тахикардия, патологические показатели КЩС (снижение парциального давления O<sub>2</sub> в капиллярной крови, сочетание метаболического ацидоза с дыхательным алкалозом); изменения ОАК (лимфоцитопения, повышение палочкоядерных и сегментарных нейтрофилов); БАК (прокальцитонин более 0,5 нг/мл, увеличение показателей СРБ, ЛДГ, АлАт, АСАТ).

Ремдесивир вводился по схеме: 200 мг/Sol. NaCl 0,9% – 50 ml по линеомату в течение 2 часов, затем повторные ежедневные инфузии 100 мг в течение 5 дней. Срок лечения в 12 (16,4%) случаях продлен до 10 дней. Для контроля лечения ежедневно определяли общей и биохимический анализы крови, кислотно-щелочной баланс капиллярной крови с динамическим измерением SpO<sub>2</sub>, общий анализ мочи [8-10].

В 8 (50% тяжелых пневмоний) случаях при наличии интерстициальной пневмонии с тяжелой дыхательной недостаточностью (ДН), быстрым угнетением дыхательной функции, сохранении или возобновлении лихорадки, повышенном уровне ИЛ-6 на фоне ДН, признаками синдрома высвобождения цитокинов на фоне ДН с октября 2021 года консилиумом принималось решение о назначении тоцилизумаба (ингибитор интерлейкина-6) в дозировках 300 мг при массе меньше 100 кг, 800 мг при массе более 100 кг внутривенно капельно однократно.

В 5 (32% тяжелых пневмоний) случаях при нарастании воспаления и выхода в цитокиновый шторм более эффективным являлось сочетание стандартных доз глюкокортикоидов (метилпреднизолон 1 мг/кг) с тоцилизумабом (6 мг на кг).

По данным литературы вероятность вторичных бактериальных осложнений при SARS-CoV-2 составляет 7%, у пациентов в ОПИТ – 14% [2-4]. Пациентам с инфекцией COVID-19 опреде-

лялся прокальцитонин, если уровень показателя был повышен и/или были симптомы бактериальной инфекции по данным общего анализа крови, общего анализа мочи, результата мазков из цервикального канала и влагалища, назначались антибактериальные препараты.

Среди осложнений COVID-19 в стационаре отмечены развитие и нарастание дыхательной недостаточности, вторичная миокардиопатия, аритмии, присоединение бактериальной инфекции.

Средняя длительность лечения в РАО при среднетяжелом течении составила 9,5 койко/дней; при тяжелом – 19. После улучшения состояния пациенты переводились в профильные отделения для продолжения лечения акушерской патологии.

Завершили беременность 389 женщин, из них у 30 (7,7%) произошли самопроизвольные выкидыши до 22 недель; 2 (0,5%) родоразрешены в 23-27 недель; 7 (1,8%) – в 28-34 недели; 21 (5,4%) – в 35-36 недель и 329 (84,6%) – в 37 недель и более. Из 329 женщин роды в сроке 37 недель и более через естественные родовые пути произошли у 238 (72,3%), путем операции кесарева сечения у 91 (27,7%).

Показаниями к оперативному родоразрешению со стороны матери были: в 43 (47,3%) случаях рубец на матке после кесарева сечения; в 9 (9,9%) - неправильное положение плода; в 5 (5,5%) - преждевременный разрыв плодных оболочек и неготовность родовых путей; в 4 (4,4%) – многоплодие; в 4 (4,4%) – отягощенный акушерский анамнез (бесплодие), ЭКО; в 3 (3,3%) – предлежание плаценты, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты; в 2 (2,2%) – преэклампсия; в 11 (12%) – первичная, вторичная родовая слабость; со стороны плода – в 10 (11%) случаях дистресс.

С тяжелой формой инфекции COVID-19 родоразрешены 7 (46,7%) пациентов; со средней степенью тяжести – 38 (26%).

Преждевременные роды в сроке гестации до 37 недель произошли у 30 (7,5%) женщин, 28 (96,6%) из них родоразрешены путем операции кесарева сечения по акушерским показаниям, 1 (6,25% от тяжелых пневмоний) по поводу нарастания дыхательной недостаточности.

Всего родилось 365 детей (6 двоен): 335 доношенных, 30 – недоношенных. Наблюдение и лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии потребовалось 53 (14,5%) новорожденным в связи с респираторным дистресс-синдро-

мом, асфиксией в родах, недоношенностью.

С целью профилактики инфицирования COVID-19 все новорожденные были изолированы от матерей, от грудного вскармливания отказались до выписки из роддома. Всем новорожденным с согласия матери на 3-и сутки жизни брали мазок из зева/ротоглотки для определения SARS-CoV-2 методом ПЦР. У новорожденных, родившихся от матерей COVID-19, в 100% случаев был получен отрицательный результат ПЦР.

Выписаны домой 312 (85,5%) детей, 53 (14,5%) переведены для лечения в УЗ «ВОКДЦ» в связи в недоношенностью, нарушением адаптации.

Выписаны домой с выздоровлением 324 (90,3%) родильницы; на самоизоляция – 32 (8,9%) послеродовые женщины, 30 после самопроизвольного выкидыша. Для продолжения лечения после завершения беременности переведены в ОРИТ УЗ «ВОКБ» 3 пациента.

В РНПЦ «Мать и дитя» для планового лечения переведено 5 беременных; в хирургические отделения других стационаров – 1 (аппендицит).

Продолжили беременность на 1 января 2022 года 578 женщин.

### Заключение

Выявление инфекции COVID-19 при плановом обследовании свидетельствует о преимущественном распространении бессимптомной формы коронавирусной инфекции среди беременных, что подтверждает необходимость вакцинации с целью предотвращения жизнеугрожающих форм как матери, так и плода.

Беременные женщины с наличием экстрагенитальной патологии (анемия, нарушение жирового обмена, заболевания сердечно-сосудистой системы) имеют более высокий риск развития среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19.

Наиболее часто среди беременных с подтвержденной инфекцией COVID-19 среднетяжелые и тяжелые формы выявлены в сроке гестации 27-34 недели.

Своевременное использование противовирусных препаратов (ремдесивир, толизумаб) способствует более быстрому выздоровлению и улучшает прогноз для пациента. Ни в одном случае применения этих препаратов во время беременности не было выявлено отрицательного влияния на плод.

Не получено данных, свидетельствующих о вертикальной передаче инфекции COVID-19 плоду. При обследовании новорожденных в родиль-

ном доме в 100% случаев коронавирусная инфекция не была выявлена.

**Благодарности:** Выражаем благодарность за неоценимый вклад в оказание медицинской помощи пациентам ВОКРД директору РНПЦ «Мать и дитя» Васильеву С.А., главному внештатному акушеру-гинекологу МЗ РБ Неденю Л.Ч., заведующему кафедрой инфекционных болезней БЕЛМАПО доценту Горбичу Ю.Л., доценту кафедры анестезиологии и реаниматологии БЕЛМАПО Римашевскому В.В., профессору кафедры инфекционных болезней БГМУ Данилову Д.Е., доценту кафедры акушерства и гинекологии БГМУ Дуде В.И., ассистенту кафедры анестезиологии и реанимации БГМУ Ялонетскому И.З., главному врачу ВОКИБ Ковалевой Т.А., заместителю главного врача ВОКИБ Романенковой И.А., заместителю главного врача ВОКБ Кашиханову А.М., сотрудникам отделения анестезиологии и реанимации ВОКБ: заведующему отделением Гончарову А.В., врачам Виталеву Н.А., Ловикову Д.Н.

**Acknowledgements:** The authors express their deep gratitude for the extremely valuable contribution to the providing of VRCMH patients' medical aid to the director of the Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child" S.A. Vasiliev, chief freelance obstetrician-gynecologist of the Ministry of Health of the Republic of Belarus L.Ch. Neden, head of the Infectious Diseases Chair of Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, associate-professor Y.L. Gorbich, associate-professor of the Chair of Anesthesiology & Resuscitation of Medical Academy of Postgraduate Education V.V. Rimashevsky, professor of the Chair of Infectious Diseases of BSMU D.E. Danilov, associate-professor of the Chair of Obstetrics & Gynecology of BSMU V.I. Duda, lecturer of the Chair of Obstetrics & Gynecology of BSMU I.Z. Yalonetsky, chief physician of VRCIH T.A. Kovaleva, deputy chief medical officer of VRCIH I.A. Romanenkova, deputy chief medical officer of VRCH A.M. Kashtanov, staff members of the anesthesiology and resuscitation department of VRCH: head of the department A.V. Goncharov, doctors N.A. Vitalev, D.N. Lovikov.

### Литература

1. Zahn, C. M. ACOG Statement on COVID-19 and Pregnancy [Electronic resource] / C. M. Zahn. Mode of access: <https://www.acog.org/news/news-releases/2020/06/>

- acog-statement-on-covid-19-and-pregnancy. Date of access: 03.06.2022.
- Международное временное руководство по коронавирусной инфекции 2019 (COVID-19) при беременности, в родах и в послеродовом периоде, разработанное Международной федерацией акушеров-гинекологов (FIGO) с партнерами: информация для работников здравоохранения / Л. С. Пун [и др.] // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 8, № 2. С. 8–24. doi: 10.1002/ijgo.13156
  - Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance: Infection prevention and control [Electronic resource] / World Health Organization. Mode of access: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/infection-prevention-and-control/>. Date of access: 03.06.2022.
  - COVID-19: особенности течения и лечения у беременных // Мед. вестн. 2021. № 43 (1556). С. 4–7.
  - Беременность и COVID-19: актуальные вопросы (обзор литературы) / Л. В. Адамян [и др.] // Проблемы репродукции. 2021. Т. 27, № 3. С. 70–77. doi: 10.17116/repro20212703170
  - Влияние COVID-19 на исходы беременности и состояние новорожденных (обзор литературы) / Ю. А. Косолапова [и др.] // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 9, № 4. С. 63–67. doi: 10.33029/2303-9698-2021-9-4-63-70
  - Клинические рекомендации по ведению тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС, ТОРИ, SARI), обусловленного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) [Электронный ресурс] / Всемир. организация здравоохранения. Режим доступа: [https://rsmu.ru/fileadmin/templates/DOC/Faculties/LF/gt2/COVID-19/Vsemirnaja\\_organizacija\\_zdravookhraneniya\\_Rekomendacii\\_COVID-2019.pdf](https://rsmu.ru/fileadmin/templates/DOC/Faculties/LF/gt2/COVID-19/Vsemirnaja_organizacija_zdravookhraneniya_Rekomendacii_COVID-2019.pdf). Дата доступа: 03.06.2022.
  - О дополнительных мерах по оказанию медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам с инфекцией COVID-19 и пневмонией тяжелой формой заболевания : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 12 янв. 2021 г., № 13 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://bymed.top/docs/by-regulatory/protocols/covid-19-%D0%B1%D0%B5%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5-%D1%80%D0%BE%D0%B6%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%86%D1%8B-1594>. Дата доступа: 03.06.2022.
  - Об утверждении «Рекомендаций (временных) об организации оказания медицинской помощи пациентам с инфекцией COVID-19 и признании утратившими силу отдельных приказов Министерства здравоохранения или их структурных элементов» : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 21 июля 2021 г., № 900 [Электронный ресурс]. Режим доступа: [https://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/normativno-pravovaya-baza/baza-npa.php?ELEMENT\\_ID=330831](https://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/normativno-pravovaya-baza/baza-npa.php?ELEMENT_ID=330831). Дата доступа: 03.06.2022.
  - Об утверждении «Рекомендаций (временных) об организации оказания медицинской помощи пациентам с инфекцией COVID-19» : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 11 нояб. 2021 г., № 1424 [Электронный ресурс]. Режим доступа: [https://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/normativno-pravovaya-baza/baza-npa.php?ELEMENT\\_ID=331113](https://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/normativno-pravovaya-baza/baza-npa.php?ELEMENT_ID=331113). Дата доступа: 03.06.2022.

Поступила 18.04.2022 г.

Принята в печать 08.06.2022 г.

## References

- Zahn CM. ACOG Statement on COVID-19 and Pregnancy [Electronic resource] / C. M. Zahn. Available from: <https://www.acog.org/news/news-releases/2020/06/acog-statement-on-covid-19-and-pregnancy>. [Accessed 03th June 2022].
- Pun LS, Iang N, Kapur A, Melamed N, Dao B, Divakar Kh, i dr. International Interim Guidelines for Coronavirus Infection 2019 (COVID-19) in Pregnancy, Childbirth, and the Postpartum Period by the International Federation of Obstetricians and Gynecologists (FIGO) with partners: information for health professionals. Akusherstvo Ginekologiya: Novosti Mneniya Obuchenie. 2020;8(2):8–24. (In Russ.). doi: 10.1002/ijgo.13156
- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance: Infection prevention and control. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/infection-prevention-and-control/>. [Accessed 03th June 2022].
- COVID-19: peculiarities of course and treatment in pregnant women. Med Vestn. 2021;(43(1556)). P. 4-7. (In Russ.)
- Adamian LV, Vechorko VI, Konysheva OV, Kharchenko EI. Pregnancy and COVID-19: current issues (literature review). Problemy Reproduktsii. 2021;27(3):70-7. (In Russ.). doi: 10.17116/repro20212703170
- Kosolapova IuA, Morozov LA, Inviiaeva EV, Makieva MI, Zubkov VV, Degtiarev DN. Effect of COVID-19 on pregnancy outcomes and neonatal outcomes (literature review). Akusherstvo Ginekologiya: Novosti Mneniya Obuchenie. 2021;9(4):63-7. (In Russ.). doi: 10.33029/2303-9698-2021-9-4-63-70
- Vsemir organizatsiya zdravookhraneniya. Clinical Guidelines for the Management of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS, SARI, SARI) Due to a New Coronavirus Infection (COVID-19). Available from: [https://rsmu.ru/fileadmin/templates/DOC/Faculties/LF/gt2/COVID-19/Vsemirnaja\\_organizacija\\_zdravookhraneniya\\_Rekomendacii\\_COVID-2019.pdf](https://rsmu.ru/fileadmin/templates/DOC/Faculties/LF/gt2/COVID-19/Vsemirnaja_organizacija_zdravookhraneniya_Rekomendacii_COVID-2019.pdf). [Accessed 03th June 2022]. (In Russ.)
- On additional measures to provide medical care to pregnant, parturient and puerperant women with COVID-19 infection and severe pneumonia: prikaz M-va zdravookhraneniya Resp Belarus', 12 yanv 2021 g, № 13. Available from: <https://bymed.top/docs/by-regulatory/protocols/covid-19-%D0%B1%D0%B5%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5-%D1%80%D0%BE%D0%B6%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%86%D1%8B-1594>. [Accessed 03th June 2022]. (In Russ.)
- On Approval of «Recommendations (Temporary) on Organization of Medical Care for Patients with COVID-19 Infection and Recognition of Individual Orders of the Ministry of Health or their Structural Elements as Null and Void»: prikaz M-va zdravookhraneniya Resp Belarus', 21 iyulya 2021 g, № 900. Available from: <https://minzdrav.gov>.

by/ru/dlya-spetsialistov/normativno-pravovaya-baza/baza-  
npa.php?ELEMENT\_ID=330831. [Accessed 03th June  
2022]. (In Russ.)

10. On approval of the «Recommendations (provisional) on the organization of medical care for patients with COVID-19

infection»: prikaz M-va zdravookhraneniya Resp Belarus',  
11 noyab 2021 g, № 1424 [Электронный ресурс]. Available  
from: [https://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/  
normativno-pravovaya-baza/baza-npa.php?ELEMENT\\_  
ID=331113](https://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/normativno-pravovaya-baza/baza-npa.php?ELEMENT_ID=331113). [Accessed 03th June 2022]. (In Russ.)

*Submitted 18.04.2022*

*Accepted 08.06.2022*

#### **Сведения об авторах:**

В.И. Харленок – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ПК, Витебский государственный орде-  
на Дружбы народов медицинский университет,

E-mail: [kharlenak@mail.ru](mailto:kharlenak@mail.ru) – Харленок Валентина Ивановна

Е.Г. Леонович – главный врач, Витебский областной клинический родильный дом

Л.А. Рослик – зам. главного врача по медицинской части, Витебский областной клинический родильный дом

М.П. Фомина – д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ПК, Витебский государственный орден  
Дружбы народов медицинский университет

Е.Е. Бордюкова – врач акушер-гинеколог, Витебский областной клинический родильный дом

#### **Information about authors:**

V.I. Kharlenak – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Obstetrics & Gynecology with the  
course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University  
E-mail: [kharlenak@mail.ru](mailto:kharlenak@mail.ru) – Valentina I. Kharlenak

E.G. Leonovich – chief physician, Vitebsk Regional Clinical Maternity Hospital

L.A. Roslik – deputy chief medical officer, Vitebsk Regional Clinical Maternity Hospital

M.P. Famina – Doctor of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Obstetrics & Gynecology with the course  
of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University

E.E. Bordyukova – obstetrician-gynecologist, Vitebsk Regional Clinical Maternity Hospital

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.3.64>

## Опыт лечения дистальных ректовагинальных свищей больших размеров

В.Л. Денисенко

Витебский областной клинический специализированный центр, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №3. – С. 64-68.

## The experience of treating distal rectovaginal fistulas of large size

V.L. Denisenko

Vitebsk Regional Clinical Specialized Center, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2022;21(3):64-68.

---

### Резюме.

Частота встречаемости ректовагинальных свищей составляет 1 случай на 100000 населения в год. В связи с полиэтиологичностью данной патологии, число пациенток с ректовагинальными свищами намного больше. Самыми распространенными методами лечения являются: рассечение или иссечение свища в просвет кишки, сфинктеропластика (иссечение свища), сегментарная проктопластика (иссечение свища с перемещением слизисто-подслизистого, слизисто-мышечного или полнослойного лоскута прямой кишки в анальный канал). Эффективность данных операций в среднем составляет около 50-70%, что оставляет вопрос с поиском решения данной патологии открытым. В УЗ «ВОКСЦ» использован метод лечения низких ректовагинальных свищей с помощью низведения полноценного слизисто-мышечного лоскута. Было оперировано 7 пациенток в возрасте от 30 до 54 года (средний возраст  $38,8 \pm 7,9$  лет) с диагнозом ректовагинальный свищ. Размеры свища составляли до 0,8-1,1 см, в диаметре. Осложнений и рецидивов в исследуемой группе пациентов не наблюдалось.

*Ключевые слова:* ректовагинальный свищ, свищ прямой кишки, свищ промежности, свищ, дефект ректовагинальной перегородки.

### Abstract.

The incidence of rectovaginal fistula is 1 case per 100,000 population per year. Due to the polyetiology of this pathology, the number of patients with rectovaginal fistulas is much larger. The most common methods of treatment are: dissection or excision of the fistula into the intestinal lumen, sphincteroplasty (excision of the fistula), segmental proctoplasty (excision of the fistula with the replacement of the muco-submucosal, muco-muscular or full-thickness flap of the rectum into the anus). The effectiveness of these operations averages about 50-70%, which leaves the question of finding a solution to this pathology open. In ME "VOKSTS" a method of treating low rectovaginal fistulas was used by means of bringing down a full-fledged muco-muscular flap. 7 patients aged from 30 to 54 years (mean age  $38.8 \pm 7.9$  years) were operated on with a diagnosis of rectovaginal fistula. The size of the fistula was up to 0.8-1.1 cm in diameter. Complications and relapses in the study group of patients were not observed.

*Keywords:* rectovaginal fistula, rectal fistula, perineal fistula, fistula, rectovaginal septal defect.

---

### Введение

Ректовагинальный свищ (РВС) представляют собой патологический канал между прямой кишкой и влагалищем [1], проявляясь симптомами, при котором кал выходит во влагалище и причиняет неудобства пациенткам.

Этиология РВС многогранна и обусловлена врожденными пороками развития, акушерской травмой, болезнью Крона или являются ятрогенным. По данным как зарубежной, так и отечественной литературы, количество пациентов с РВС не превышает 5 процентов от всех свищей прямой кишки [1-4]. По литературным данным

до 88% РВС возникают вследствие акушерской травмы в 0,1% родов через естественные родовые пути [2, 5]. Кроме того, РВС может быть перианальным осложнением у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) в 0,2-2,1% наблюдений [4, 6-8]. После выполнения низких резекций прямой кишки частота выявления РВС составляет до 10% [2, 5, 6, 9]. При применении сшивающих аппаратов и синтетических имплантов при хирургической коррекции тазового пролапса количество РВС значительно увеличилось и достигает 0,15% случаев [9-12]. РВС наиболее часто встречается у молодых женщин в возрасте от 20 до 40 лет, что имеет социальную значимость. По данным общемировой литературы самостоятельное заживление РВС встречается крайне редко, а хирургическое лечение является основным методом лечения. Контингент пациентов с РВС получают квалифицированную помощь в гинекологических, проктологических, общехирургических стационарах либо не лечатся вообще. РВС можно разделить на низкие и высокие [13-17]. Расположение свища определяет оперативный доступ (промежностный или вагинальный). Низкий РВС обычно расположен дистальнее анального сфинктера выше зубчатой линии. Высокий уровень РВС имеет расположение вблизи шейки матки.

На сегодня в мире имеется широкий спектр вариантов устранения РВС с учетом этиологии заболевания. Помимо первичной пластики варианты выборочно включают выдвижение слизистого лоскута (со сфинктеропластикой или без нее), интерпозицию мышц или мягких тканей (графтинг Марсиуса, грацилопластика и интерпозиция биологической сетки), фибринового клея, свищевые заглушки, лигирование межсфинктерного свищевого хода. процедура, известная как LIFT [18]. При выполнении традиционной пластики (метод прерывистого шва) часто приводит к неадекватному закрытию дефекта. Промежутки между швами могут быть раздавлены быстрым повышением местного давления при акте дефекации. При этом, шов из шелковой или капроновой нити ненадежно выдерживает локальное высокое давление, что приводит к расхождению швов. В мире нет единой тактики в лечении ректовагинальных свищей. По мнению А. Troja (2013) ректовагинальные свищи представляют собой серьезную проблему для пациентов и серьезную проблему для оперирующего хирурга. Окончательное хирургическое лечение свища зависит

от размера и местоположения свища, основного заболевания и любых предыдущих методов лечения. В отношении осложненных рецидивирующих ректовагинальных свищей транспозиция тонкой мышцы является одним из хорошо зарекомендовавших себя терапевтических вариантов с вероятностью успеха до 70%.

На сегодня ведется поиск более прочных шовных материалов и использование непрерывного шва для стабилизации краев раны, что может эффективно снизить риск несостоятельности швов после наложения последних. Применение степлерных аппаратов, используемых в работе, являясь одновременно непрерывным по своему применению по закрытию дефекта не лишена недостатков. Ретроспективное сравнительное исследование показало, что степлерное закрытие ЛРВ безопасно и эффективно, при этом частота рецидивов фистулы значительно ниже. При использовании степлерной пластики количество рецидива заболевания и недержанием мочи был ниже по сравнению с применением традиционных методов лечения [19, 20].

## Материал и методы

В УЗ «Витебский областной клинический специализированный центр» проходили лечение 7 пациенток в возрасте от 30 до 54 года (средний возраст  $38,8 \pm 7,9$  лет) с диагнозом ректовагинальный свищ. Размеры свища составляли до 0,8-1,1 см, в диаметре. При этом 4 случая возникновения свищей явились результатом травматичных родов (3 степень разрыва промежности); в 2 случаях свищи возникли в результате перенесенного острого парапроктита, в 1 случае свищ сформировался в результате травмы в ходе полового акта. При поступлении в отделение пациентки жаловались на выделение зловонного гноя из влагалища. Выделение кала, выявлялось при диаметре свища более 1 см. Было произведено комплексное обследование пациенток – кольпоскопия, трансанальное и трансвагинальное ультразвуковое исследование. Определялась локализация свищевых отверстий во влагалище и прямой кишке. Всем пациенткам в условиях спинальной анестезии было выполнено радикальное иссечение ректовагинальных свищей с раздельным ушиванием влагалища, ректовагинальной перегородки и устранением внутреннего отверстия свища путем низведения полнослойного лоскута прямой кишки. После проведения на

первом этапе ревизии и окрашивания свищевого хода красителем определяли локализацию внутреннего свищевого отверстия. Затем с помощью 0,5% раствора новокаина в смеси с адреналином проводили гидропрепаровку ректовагинальной перегородки, тем самым достигали снижения кровотока тканей стенки влагалища. Слизистую оболочку со стороны влагалища рассекали вокруг свищевого хода и, отступая при этом на 2 см влево и вправо, на 4-7 см выше и ниже (при свищах более 1 см и выраженных рубцовых изменений производили с полным рассечением передней стенки прямой кишки). Мобилизованный лоскут оттягивали в сторону и осуществляли дальнейшее выделение свищевого хода вместе с дополнительными ходами до стенки прямой кишки. При этом добивались того, чтобы линия швов на мышцах и слизистой оболочке влагалища были смещены относительно друг друга, что препятствовало развитию рецидива заболевания. Если диаметр свища составил менее 1 см последний ушивали, а держалки проводили в просвет прямой кишки. После введения ректального зеркала в просвет прямой кишки, проводили ревизию внутреннего свищевого отверстия. Гидропрепаровка слизисто-подслизистого слоя прямой кишки производилась по описанной выше методике. Осуществляли отсепаровку лоскута прямой кишки, окаймляющего внутреннее свищевое отверстие. Чтобы не допустить некроза лоскута, ему придавали трапецевидную форму с широким основанием, обращенным краниально и шириной не менее 1/4 окружности прямой кишки. Производилось низведение лоскута до тех пор, пока внутреннее отверстие не выходило за пределы ложа лоскута. Последний фиксировали узловыми швами из рассасывающегося материала по всему периметру. При свищах ректовагинальной перегородки с экстрасфинктерным расположением использовался метод сегментарной проктопластики или низведения полноценного слизисто-мышечного лоскута. Тампонада влагалища и прямой кишки осуществлялась турундами с антисептиком. В послеоперационном периоде осуществлялась антибактериальная терапия, катетеризация мочевого пузыря до 1 суток, 2 раза в день осуществлялись перевязки с санацией влагалища и послеоперационной раны с обработкой раствором антисептика (водный раствор 0,05% хлоргексидина биглюконата).

## Результаты

В результате проведенного исследования среднее время оперативного пособия составило 65 минут. Средняя продолжительность стационарного лечения составила 10-12 дней. Случаев нагноения ран и некроза низведенного лоскута не наблюдалось. Раны ушивались рассасывающимися швами и не снимались. Нити во влагалище самостоятельно отторгались в среднем через 17-18 дней, в прямой кишке через 10-14 дней. Средний срок наблюдения за пациентами после операции составили 6 месяцев. За данный период рецидивов свища (выделения воздуха из влагалища) или недостаточности анального сфинктера (недержание газов и кала) не выявлено.

## Обсуждение

Операции по поводу ректовагинальных свищей требуют четкого знания анатомии, физиологии, поэтому плановое лечение таких пациенток следует проводить только в специализированном центре. Применяемые в мире методики по лечению РВС с использованием степлерной пластики показало его относительную простоту использования и низкую заболеваемость. Помимо отдельных местных ректальных и вагинальных швов, учитывая высокую частоту рецидивов РВС с течением времени, альтернативные методы включали использование аугментаций, таких как замена жировой ткани губ Martius, интерпозиционная грацилопластика, ометопластика или закапывание жира и введение рассасывающейся биосовместимой сетки. Несмотря на эти новые усовершенствованные методы, хирургическое лечение РВС остается серьезной проблемой, при этом частота рецидивов составляет от 0% до 80%.

Исследования показали преимущество закрытия свищей с помощью скобок в оцениваемых группах (хорошо подобранных по количеству повторных операций по восстановлению свищей в прошлом). Данные о выведении колостомы при лечении РВС остаются спорными. За исключением более сложных случаев или случаев, исключенных из нашего анализа [13], отведение стомы с большей вероятностью будет использоваться в случаях РВС с сопутствующим сепсисом или после нескольких неудачных операций. Таким образом, хирург должен выделить достаточно места, чтобы совместить использование степлера и

восстановление сфинктера или леваторную пластику. Представляется, что наличие достаточного свободного пространства для размещения степлера и выполнения леваторопластики или сфинктеропластики во время процесса сшивания у пациентов значительно уменьшит местное давление на разрез, что, возможно, будет способствовать более низкой частоте рецидивов. Кроме того, наше среднее наблюдение было относительно коротким, с ожиданием более поздних рецидивов свищей с течением времени. Важно тщательно физическое обследование и предоперационная визуализация сфинктера для успешного функционального результата и удовлетворенности пациентов после лечения, отражая не только заживление свищей, но и улучшение удержания мочи.

Сфинктеропластика (иссечение свища) рекомендована при наличии сопутствующей недостаточности анального сфинктера, рубцовом замещении мышечной ткани анального сфинктера). Сегментарная проктопластика (иссечение свища с перемещением слизистоподслизистого, слизисто-мышечного или полнослойного лоскута прямой кишки в анальный канал) рекомендована при сохранной функции анального сфинктера, интактной стенке нижнеампулярного отдела прямой кишки). Комментарии: выполняется иссечение свища до свищевого отверстия в кишке. Мобилизуется и низводится слизисто-подслизистый, слизисто-мышечный либо полнослойный лоскут с его фиксацией в анальном канале. Излечение больных описано в 50-70% наблюдений.

### Заключение

При крупных дистальных ректовагинальных свищах целесообразно использовать широкое выделение свищевого отверстия для лучшей визуализации и дальнейшего рассечения поперечной мышцы и фасции. При свищах ректовагинальной перегородки с экстрасфинктерным расположением используется сегментарная проктопластика или низведение полноценного слизисто-мышечного лоскута.

### Литература

1. Основы колопроктологии / под ред. Г. И. Воробьева. 2-е изд., доп. Москва : МИА, 2006. 431 с.
2. Справочник по колопроктологии / С. И. Ачкасов [и др.] ; под ред. Ю. А. Шельгина, Л. А. Благодарного. Москва : Литтерра, 2012. 608 с.
3. Saclarides, T. J. Rectovaginal fistula / T. J. Saclarides // Surg. Clin. North Am. 2002 Dec. Vol. 82, N 6. P. 1261–1272. doi: 10.1016/s0039-6109(02)00055-5
4. Rectovaginal fistula in Crohn's disease / S. M. Andreani [et al.] // Dis. Colon. Rectum. 2007 Dec. Vol. 50, N 12. P. 2215–2222. doi: 10.1007/s10350-007-9057-7
5. Anastomoticvaginal fistula (AVF)after anterior resection of the rectum for cancer-occurrence and risk factors / P. Matthiessen [et al.] // Colorectal. Dis. 2010 Apr. Vol. 12, N 4. P. 351–357. doi: 10.1111/j.1463-1318.2009.01798.x
6. Rectovaginal Fistula after Low Anterior Resection for Rectal Cancer Using a Double Stapling Technique / S. Yodonawa [et al.] // Case Rep. Gastroenterol. 2010 Jul. Vol. 4, N 2. P. 224–228. doi: 10.1159/000318745
7. Hannaway, C. D. Current considerations in the management of rectovaginal fistula from Crohn's disease / C. D. Hannaway, T. L. Hull // Colorectal Dis. 2008 Oct. Vol. 10, N 8. P. 747–755. doi: 10.1111/j.1463-1318.2008.01552.x
8. Delayed anastomotic leakage following sphincter-preserving surgery for rectal cancer / U. S. Shin [et al.] // Int. J. Colorectal. Dis. 2010 Jul. Vol. 25, N 7. P. 843–849. doi: 10.1007/s00384-010-0938-1
9. Complications after sphincter-saving resection in rectal cancer patients according to whether chemoradiotherapy is performed before or after surgery / C. W. Kim [et al.] // Int. J. Radiat Oncol. Biol. Phys. 2010 Sep. Vol. 78, N 1. P. 156–163. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.07.1684
10. Lower reproductive tract fistula repairs in inpatient US women, 1979-2006 / H. W. Brown [et al.] // Int. Urogynecol. J. 2012 Apr. Vol. 23, N 4. P. 403–410. doi: 10.1007/s00192-011-1653-3
11. Definition, epidemiology and risk factors of obstetric anal sphincter injuries: CNGOF Perineal Prevention and Protection in Obstetrics Guidelines / T. Thubert [et al.] // Gynecol. Obstet. Fertil. Senol. 2018 Dec. Vol. 46, N 12. P. 913–921. doi: 10.1016/j.gofs.2018.10.028
12. A Systematic Review Assessing Medical Treatment for Rectovaginal and Enterovesical Fistulae in Crohn's Disease / P. Kaimakliotis [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. 2016 Oct. Vol. 50, N 9. P. 714–721. doi: 10.1097/MCG.0000000000000607
13. Roush, K. M. Social implications of obstetric fistula: an integrative review / K. M. Roush // J. Midwifery Womens Health. 2009 Mar-Apr. Vol. 54, N 2. P. e21–e33. doi: 10.1016/j.jmwh.2008.09.005
14. Are there predictors of outcome following rectovaginal fistula repair? / R. A. Pinto [et al.] // Dis. Colon. Rectum. 2010 Sep. Vol. 53, N 9. P. 1240–1247. doi: 10.1007/DCR.0b013e3181e536cb
15. Kniery, K. R. Operative considerations for rectovaginal fistulas / K. R. Kniery, E. K. Johnson, S. R. Steele // World J. Gastrointest Surg. 2015 Aug. Vol. 7, N 8. P. 133–137.
16. Clinical Practice Guideline for the Management of Anorectal Abscess, Fistula-in-Ano, and Rectovaginal Fistula / J. D. Vogel [et al.] // Dis. Colon. Rectum. 2016 Dec. Vol. 59, N 12. P. 1117–1133. doi: 10.1097/DCR.0000000000000733
17. Stapled transperineal repair for low- and midlevel rectovaginal fistulas: A 5-year experience and comparison with sutured repair / Q. Zhou [et al.] // World J. Gastroenterol. 2021 Apr. Vol. 27, N 14. P. 1451–1464. doi: 10.3748/wjg.v27.i14.1451
18. Outcomes of Rectovaginal Fistula Repair / J. N. Byrnes [et al.] // Female Pelvic Med. Reconstr. Surg. 2017 Mar-Apr. Vol.

- 23, N 2. P. 124–130. doi: 10.1097/SPV.0000000000000373
19. Stapled transperineal repair for low- and midlevel rectovaginal fistulas: A 5-year experience and comparison with sutured repair / Q. Zhou [et al.] // World J. Gastroenterol. 2021 Apr. Vol. 27, N 14. P. 1451–1464. doi: 10.3748/wjg.

v27.i14.1451

20. Traitement des fistules rectovaginales/réservoir-vaginales par graciloplastie-Expérience monocentrique / A. Troja [et al.] // J. Visc. Surg. 2013 Dec. Vol. 150, N 6. P. 411–415. doi: 10.1016/j.jchirv.2013.04.007

Поступила 24.02.2022 г.

Принята в печать 08.06.2022 г.

## References

- Vorobev GI, red. Basics of Coloproctology. 2-e izd, dop. Moscow, RF: MIA; 2006. 431 p. (In Russ.)
- Achkasov SI, Blagodarnyi LA, Boiko AV, Bolikhov KV; Shelygin IuA, Blagodarnyi LA, red. Handbook of Coloproctology. Moscow, RF: Litterra; 2012. 608 p. (In Russ.)
- Saclarides TJ. Rectovaginal fistula. Surg Clin North Am. 2002 Dec;82(6):1261-72. doi: 10.1016/s0039-6109(02)00055-5
- Andreani SM, Dang HH, Grondona P, Khan AZ, Edwards DP. Rectovaginal fistula in Crohn's disease. Dis Colon Rectum. 2007 Dec;50(12):2215-22. doi: 10.1007/s10350-007-9057-7
- Matthiessen P, Hansson L, Sjö Dahl R, Rutegård J. Anastomotic vaginal fistula (AVF) after anterior resection of the rectum for cancer-occurrence and risk factors. Colorectal Dis. 2010 Apr;12(4):351-7. doi: 10.1111/j.1463-1318.2009.01798.x
- Yodonawa S, Ogawa I, Yoshida S, Ito H, Kobayashi K, Kubokawa R. Rectovaginal Fistula after Low Anterior Resection for Rectal Cancer Using a Double Stapling Technique. Case Rep Gastroenterol. 2010 Jul;4(2):224-228. doi: 10.1159/000318745
- Hannaway CD, Hull TL. Current considerations in the management of rectovaginal fistula from Crohn's disease. Colorectal Dis. 2008 Oct;10(8):747-55. doi: 10.1111/j.1463-1318.2008.01552.x
- Shin US, Kim CW, Yu CS, Kim JC. Delayed anastomotic leakage following sphincter-preserving surgery for rectal cancer. Int J Colorectal Dis. 2010 Jul;25(7):843-9. doi: 10.1007/s00384-010-0938-1
- Kim CW, Kim JH, Yu CS, Shin US, Park JS, Jung KY, et al. Complications after sphincter-saving resection in rectal cancer patients according to whether chemoradiotherapy is performed before or after surgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Sep;78(1):156-63. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.07.1684
- Brown HW, Wang L, Bunker CH, Lowder JL. Lower reproductive tract fistula repairs in inpatient US women, 1979-2006. Int Urogynecol J. 2012 Apr;23(4):403-10. doi: 10.1007/s00192-011-1653-3. Epub 2012 Jan 26.
- Thubert T, Cardaillac C, Fritel X, Winer N, Dochez V. Definition, epidemiology and risk factors of obstetric anal sphincter injuries: CNGOF Perineal Prevention and Protection in Obstetrics Guidelines. Gynecol Obstet Fertil Senol. 2018 Dec;46(12):913-921. doi: 10.1016/j.gofs.2018.10.028
- Kaimakiotis P, Simillis C, Harbord M, Kontovounisios C, Rasheed S, Tekkis PP. A Systematic Review Assessing Medical Treatment for Rectovaginal and Enterovesical Fistulae in Crohn's Disease. J Clin Gastroenterol. 2016 Oct;50(9):714-21. doi: 10.1097/MCG.0000000000000607
- Roush KM. Social implications of obstetric fistula: an integrative review. J Midwifery Womens Health. 2009 Mar-Apr;54(2):e21-33. doi: 10.1016/j.jmwh.2008.09.005
- Pinto RA, Peterson TV, Shawki S, Davila GW, Wexner SD. Are there predictors of outcome following rectovaginal fistula repair? Dis Colon Rectum. 2010 Sep;53(9):1240-7. doi: 10.1007/DCR.0b013e3181e536cb
- Kniery KR, Johnson EK, Steele SR. Operative considerations for rectovaginal fistulas. World J Gastrointest Surg. 2015 Aug;7(8):133-7. doi: 10.4240/wjgs.v7.i8.133
- Vogel JD, Johnson EK, Morris AM, Paquette IM, Saclarides TJ, Feingold DL, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Anorectal Abscess, Fistula-in-Ano, and Rectovaginal Fistula. Dis Colon Rectum. 2016 Dec;59(12):1117-1133. doi: 10.1097/DCR.0000000000000733
- Zhou Q, Liu ZM, Chen HX, Ren DL, Lin HC. Stapled transperineal repair for low- and midlevel rectovaginal fistulas: A 5-year experience and comparison with sutured repair. World J Gastroenterol. 2021 Apr;27(14):1451-1464. doi: 10.3748/wjg.v27.i14.1451
- Byrnes JN, Schmitt JJ, Faustich BM, Mara KC, Weaver AL, Chua HK, et al. Outcomes of Rectovaginal Fistula Repair. Female Pelvic Med Reconstr Surg. 2017 Mar-Apr;23(2):124-130. doi: 10.1097/SPV.0000000000000373
- Zhou Q, Liu ZM, Chen HX, Ren DL, Lin HC. Stapled transperineal repair for low- and midlevel rectovaginal fistulas: A 5-year experience and comparison with sutured repair. World J Gastroenterol. 2021 Apr;27(14):1451-1464. doi: 10.3748/wjg.v27.i14.1451
- Troja A, Käse P, El-Sourani N, Raab H-R, Antolovic D. Traitement des fistules rectovaginales/réservoir-vaginales par graciloplastie-Expérience monocentrique. J Visc Surg. 2013 Dec;150(6):411-5. doi: 10.1016/j.jchirv.2013.04.007

Submitted 24.02.2022

Accepted 08.06.2022

## Сведения об авторах:

В.Л. Денисенко – д.м.н., доцент, главный врач Витебского областного клинического специализированного центра  
E-mail: vl\_denisenko@mail.ru – Денисенко Валерий Ларионович

## Information about authors:

V.L. Denisenko – Doctor of Medical Sciences, associate professor, chief physician of the Vitebsk Regional Clinical Specialized Center  
E-mail: vl\_denisenko@mail.ru – Valery L. Denisenko

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.3.69>

## Антибактериальная терапия госпитальных инфекций, вызванных карбапенемазопродуцирующими штаммами *K. pneumoniae*

Е.Г. Антонова, И.В. Жильцов, И.И. Стахович

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №3. – С. 69-76.

## Antibacterial therapy of hospital infections caused by carbapenemase - producing strains of *K. pneumoniae*

E.G. Antonova, I.V. Zhyltsou, I.I. Stakhovich

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2022;21(3):69-76.

---

### Резюме.

Широкая распространенность карбапенемазопродуцирующих штаммов *K. pneumoniae* является важнейшей проблемой для здравоохранения в большинстве стран мира. Такие возбудители способны проявлять устойчивость не только к  $\beta$ -лактамам антибиотикам, но и к другим группам антимикробных лекарственных средств, которые до недавнего времени были отнесены к резервным.

Цель работы – обнаружение продукции основных молекулярных классов карбапенемаз госпитальными штаммами *K. pneumoniae*, определение устойчивости таких возбудителей к колистину и тигециклину, а также анализ проводимой антибиотикотерапии вызываемых ими инфекций.

Материал и методы. Исследована чувствительность к антибиотикам 132 штаммов *K. pneumoniae*, выделенных из биоматериала пациентов, находившихся на лечении в отделениях Витебской областной клинической больницы в период с 2018 по 2021 годы. Для изолятов *K. pneumoniae* с устойчивостью к меропенему определены минимальные подавляющие концентрации (МПК) колистина и тигециклина. Для 73 штаммов *K. pneumoniae* проведена детекция генов карбапенемаз (blaKPC, blaOXA-48, blaNDM, blaVIM, blaIMP) методом ПЦР в режиме реального времени.

Результаты. Установлено, что карбапенемоустойчивые изоляты *K. pneumoniae* в 49,6% случаев обладали резистентностью к колистину и имели достаточно высокий уровень устойчивости к тигециклину (МПК<sub>50</sub> составила 2 мкг/мл, а МПК<sub>90</sub> – 16 мкг/мл). Все исследуемые карбапенемрезистентные штаммы *K. pneumoniae* имели основные гены карбапенемаз, как сериновых, так и металло- $\beta$ -лактамаз. В 24,7% случаев выявлена копродукция одними штаммами двух сериновых карбапенемаз OXA-48 и KPC, в остальных случаях обнаружены одновременно сериновые и металло- $\beta$ -лактамазы различных классов (NDM, VIM, IMP). Устойчивость к карбапенемам для *K. pneumoniae* не связана с проведенной предшествующей антибактериальной терапией.

Заключение. Выявление различных молекулярных классов карбапенемаз для штаммов *K. pneumoniae* может способствовать выбору наиболее эффективного режима этиотропной терапии тяжелых госпитальных инфекций.

Ключевые слова: *K. pneumoniae*, антибиотикорезистентность, карбапенемазы, колистин, тигециклин, антимикробная терапия.

### Abstract.

The wide prevalence of carbapenemase-producing strains of *K. pneumoniae* is a major public health problem in most countries of the world. Such pathogens are able to show resistance not only to  $\beta$ -lactam antibiotics, but also to other groups of antimicrobial drugs, that until recently were classified as reserve ones.

Objectives. To detect the production of the main molecular classes of carbapenemases by nosocomial strains of *K. pneumoniae*, to determine the resistance of such pathogens to colistin and tigecycline, and to analyze the provided antibiotic therapy of the infections that they cause.

**Material and methods.** We have studied the antimicrobial resistance of 132 strains of *K. pneumoniae* isolated from the biomaterial of patients treated at the departments of the Vitebsk Regional Clinical Hospital in the period from 2018 to 2021. For isolates of *K. pneumoniae* with resistance to meropenem, the minimum inhibitory concentrations (MICs) of colistin and tigecycline were determined. Carbapenemase genes (blaKPC, blaOXA-48, blaNDM, blaVIM, blaIMP) were detected for 73 strains of *K. pneumoniae* by real-time PCR.

**Results.** It has been found that carbapenem-resistant isolates of *K. pneumoniae* were insensitive to colistin in 49.6% of cases and had a fairly high level of resistance to tigecycline (MIC<sub>50</sub> made up 2 µg/ml, and MIC<sub>90</sub> was 16 µg/ml). All studied carbapenem-resistant strains of *K. pneumoniae* had the main carbapenemase genes, both serine and metallo-β-lactamases. In 24.7% of cases, coproduction of two serine carbapenemases OXA-48 and KPC was detected by one strain, in other cases serine and metallo-β-lactamases of various classes (NDM, VIM, IMP) were found simultaneously. Carbapenem resistance for *K. pneumoniae* was not associated with prior antibiotic therapy.

**Conclusions.** Identification of different molecular classes of carbapenemases for strains of *K. pneumoniae* can contribute to the choice of the most effective regimen of the antibiotic etiotropic therapy for severe nosocomial infections.

**Keywords:** *K. pneumoniae*, antibiotic resistance, carbapenemases, colistin, tigecycline, antimicrobial therapy.

## Введение

Микробиологический мониторинг антибиотикорезистентности микрофлоры любого стационара является неотъемлемой частью осуществления инфекционного контроля и основой для проведения эффективных противоэпидемических мероприятий. Кроме того, полученные данные имеют важное клиническое значение для выбора эффективных схем антибиотикотерапии инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.

В настоящее время наиболее актуальной является проблема экстремальной резистентности (и даже панрезистентности) к антимикробным лекарственным средствам (АМЛС) грамотрицательных бактерий, в первую очередь *K. pneumoniae*. Для крупных многопрофильных стационаров характерно появление и быстрое распространение штаммов этого возбудителя, устойчивых не только к цефалоспорином 3-4 поколения, аминогликозидам, фторхинолонам, но и к карбапенемам, колистину и тигециклину [1].

Анализ микрофлоры, выделенной из различного биоматериала пациентов УЗ «Витебская областная клиническая больница» согласно эпидемиологическим данным за период с 2015 по 2020 годы, показал, что произошло существенное изменение ее структуры. Так, если в 2015 г. на долю грамотрицательных возбудителей приходилось 35% от всех выделенных патогенов, то в 2019 и 2020 гг. этот показатель был уже равен 55% и 56% соответственно. Кроме того, если в 2015 г. среди всех грамотрицательных возбудителей штаммы *K. pneumoniae* обнаруживались в 6% случаев, то в 2019-2020 гг. – уже в 24% случаев [2].

Продукция карбапенемаз для *K. pneumoniae* является ведущим механизмом формирования устойчивости к карбапенемам и большинству других β-лактамов антибиотиков (в том числе ингибиторзащищенных), а локализация генов карбапенемаз в составе интегров плазмид бактерий позволяет им легко распространяться среди микроорганизмов путем горизонтального переноса генетического материала [3].

Наиболее часто у *K. pneumoniae* обнаруживаются сериновые карбапенемазы типа OXA-48, KPC и металло-β-лактамазы NDM, VIM, IMP, которые существенно отличаются между собой по спектру гидролитической активности β-лактамов антибиотиков и чувствительности к новым ингибиторам β-лактамаз. Сериновые карбапенемазы молекулярного класса D (OXA-48, а также OXA-23, OXA-40, OXA-58) способны инактивировать пенициллины и карбапенемы, однако цефалоспорины III-IV поколений и азтреонам устойчивы к этой группе ферментов. Сериновые карбапенемазы молекулярного класса A (KPC) разрушают все β-лактамов антибиотиков, а для бактерий-продуцентов металло-β-лактамаз (молекулярный класс B) единственной эффективной опцией из β-лактамов антибиотиков остается азтреонам. Ингибитор β-лактамаз клавулановая кислота обладает вариабельной активностью только в отношении KPC-β-лактамаз, в то время как авибактам способен инактивировать все основные группы сериновых карбапенемаз (группа OXA, KPC), но не эффективен для металло-β-лактамаз [4].

Выявление продукции карбапенемаз грамотрицательными бактериями, в том числе штаммами *K. pneumoniae*, в последнее время проводится

довольно часто в рамках различных эпидемиологических исследований в связи с появлением и доступностью разнообразных методов их детекции. Применяются как фенотипические (метод двойных дисков), так и аналитические (CIM – Carba-penem Inactivation Method, Carba NP тест, методика с применением MALDI-TOF масс-спектрометрии и др.) методы. Однако точное определение типа карбапенемаз осуществляется при помощи молекулярно-генетических методов, среди которых наибольшее распространение получила полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени [5].

На протяжении последних 10 лет отмечается неуклонный рост распространенности изолятов *K. pneumoniae* – продуцентов карбапенемаз. Так, согласно данным ресурса AMRmap (онлайн-платформы для анализа резистентности к АМЛС и выявления генетических маркеров), если в 2014 г. в стационарах России среди 120 исследуемых штаммов *K. pneumoniae* в 113 случаях обнаружены карбапенемазы OXA-48 и NDM, то в 2018 г. и в 2019 г. при изучении соответственно 672 и 615 изолятов *K. pneumoniae* в 100% случаев выявлены различные типы карбапенемаз (OXA-48, NDM, KPC), а также копродукция бактериями ферментов различных молекулярных классов: OXA-48 + KPC и OXA-48 + NDM [6].

Цель исследования – обнаружить продукцию основных молекулярных классов карбапенемаз госпитальными штаммами *K. pneumoniae*, определить устойчивость таких возбудителей к колистину и тигециклину, а также провести анализ антибиотикотерапии вызываемых ими инфекций.

### Материал и методы

В исследование было включено 132 изолята *K. pneumoniae*, выделенных от пациентов различного профиля, находившихся на лечении в УЗ «Витебская областная клиническая больница» в 2018-2021 гг. Все возбудители были идентифицированы при помощи тест-систем ID 32E ATB Expression (BioMerieux, Франция) на базе Республиканского научно-практического центра «Инфекция в хирургии». Штаммы *K. pneumoniae* были выделены в диагностически значимых количествах из различного биоматериала пациентов – мокроты, раневого и дренажного отделяемого, крови, ликвора, мочи. В исследование не были включены изоляты, повторно выделенные от одного и того же пациента, а также изоляты, выде-

ленные от пациентов, у которых одновременно с *K. pneumoniae* в биоматериале были обнаружены другие клинически значимые грамотрицательные возбудители (*Acinetobacter spp.*, *Proteus spp.*, *P. aeruginosa*) или грамположительные бактерии.

Чувствительность к АМЛС определяли при помощи диско-диффузионного метода на агаре Мюллера-Хинтона с использованием стандартных дисков (HiMedia Laboratories, Индия). Для 113 карбапенемрезистентных штаммов *K. pneumoniae* дополнительно исследовалась чувствительность к колистину, тигециклину, амикацину, цiproфлоксацину и цефепиму методом последовательных микроразведений в бульоне Мюллера-Хинтона с определением их МПК в соответствии с ISO 207761:2006. При интерпретации результатов руководствовались оценочными критериями EUCAST, версия 10.0.

Для 73 карбапенемрезистентных штаммов *K. pneumoniae* проводилась детекция генов карбапенемаз (blaKPC, blaOXA-48, blaNDM, blaVIM, blaIMP) методом ПЦР в режиме реального времени в клинко-диагностическом отделении Клиники ВГМУ. В работе были использованы диагностические наборы «АмплиСенс MDR KPC/OXA-48-FL» и «АмплиСенс MDR MBL-FL» производства ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Российская Федерация, и термоциклера iCycler iQ 5 (BioRad). Интерпретация полученных результатов проводилась в соответствии с инструкциями производителя диагностических наборов.

Анализ проведенного лечения и исходов заболеваний осуществлялся на основании данных медицинских карт стационарного пациента.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы StatSoft Statistica 10. Для установления статистической взаимосвязи между анализируемыми признаками применялся непараметрический корреляционный анализ Спирмена, для выявления статистической значимости различий качественных признаков – тест по критерию Хи-квадрат (Chi-square).

### Результаты

Все включенные в исследование клинические изоляты *K. pneumoniae* были выделены спустя 48 часов от момента госпитализации пациентов в стационар и являлись причиной развития у них различных инфекций. Подавляющее большинство изучаемых штаммов *K. pneumoniae*

определялись в период нахождения пациентов в отделении анестезиологии и реанимации (50,7%, n=67) и отделении гнойной хирургии (25%, n=33). Реже изоляты *K. pneumoniae* были обнаружены в материале пациентов с признаками различных госпитальных инфекций при лечении в торакальном (n=8), ожоговом (n=6), пульмонологическом (n=4), урологическом (n=3), неврологическом (n=2), хирургическом (n=2) отделениях, а также в отделении хирургической гепатологии (n=2), ревматологическом (n=1), токсикологическом (n=1), травматологическом (n=1), кардиохирургическом (n=1) и нейрохирургическом (n=1) отделениях.

Изоляты *K. pneumoniae* были выделены из мокроты пациентов (43,9%), раневого и дренажного отделяемого (43,9%), мочи (6,1%), крови (4,6%) и ликвора (1,5%).

19 штаммов *K. pneumoniae* (14,4%) обладали чувствительностью к карбапенемам (диаметр зоны подавления микробного роста вокруг диска с 10 мкг меропенема был  $\geq 22$  мм при проведении диско-диффузионного метода исследования чувствительности к антибиотикам). Для 113 карбапенемрезистентных штаммов *K. pneumoniae* определены МПК резервных антибиотиков методом последовательных микроразведений в бульоне, и в соответствии с критериями EUCAST [7] были обозначены клинические категории устойчивости/чувствительности. При выявлении значений МПК, соответствующих критерию умеренной резистентности (чувствительности при увеличенной экспозиции антибиотика), штаммы *K. pneumoniae* были отнесены в группу устойчивых возбудителей. Установлено, что в 100% случаев карбапенемрезистентные изоляты *K. pneumoniae* обладали устойчивостью к ципрофлоксацину, в 99,1% случаев – к цефепиму, а доля штаммов с устойчивостью к амикацину составила 84,9% (n=96). Выявлен высокий уровень резистентности к колистину – 49,6% (n=56),

а в 24,8% случаев МПК колистина был  $\geq 64$  мкг/мл. Активность тигециклина в отношении *K. pneumoniae* определялась в соответствии со значениями МПК50 и МПК90 [7] и была равной соответственно 2 мкг/мл и 16 мкг/мл.

Все 73 карбапенемрезистентных штамма *K. pneumoniae*, для которых было проведено ПЦР-исследование, оказались продуцентами карбапенемаз. При этом была обнаружена не только копродукция одними штаммами двух сериновых карбапенемаз, но и детекция для некоторых изолятов одновременно различных сериновых и металло- $\beta$ -лактамаз (NDM, VIM, IMP). Среди карбапенемазопродуцирующих штаммов *K. pneumoniae* с достаточно большой частотой отмечена устойчивость к двум основным «резервным» антибиотикам – колистину и тигециклину (табл.).

Анализ медицинских карт показал, что 52 пациента (39,4%) получали антибактериальную терапию на этапе, предшествующем госпитализации в стационар (во время амбулаторного или стационарного лечения по поводу этого или же иного инфекционного заболевания в течение предыдущих 3 месяцев). Чаще всего назначались цефалоспорины III-IV поколений, карбапенемы и фторхинолоны. Для проведения стартовой антибактериальной терапии в стационаре (до получения результатов антибиотикочувствительности выделенных штаммов *K. pneumoniae*) выбирались преимущественно также  $\beta$ -лактамы антибиотиков, как в режиме монотерапии (чаще всего цефепим или меропенем), так и в комбинации с фторхинолонами, аминогликозидами или колистином (рис.). Назначенная эмпирическая терапия позже пересматривалась и подвергалась коррекции в 81% случаев (для 107 пациентов).

Корреляционный анализ Спирмена показал, что факт назначения пациентам любых антибиотиков в течение последних 3 месяцев демон-

Таблица – Чувствительность к колистину и тигециклину карбапенемазопродуцирующих изолятов *K. pneumoniae* (n=73)

| Карбапенемазы      | Количество<br>изолятов | %     | Чувствительность к АМЛС |       |            |            |
|--------------------|------------------------|-------|-------------------------|-------|------------|------------|
|                    |                        |       | колистин                |       | тигециклин |            |
|                    |                        |       | S                       | R     | МПК50      | МПК90      |
| OXA-48+KPC         | 18                     | 24,7% | 38,9%                   | 61,1% | 2 мкг/мл   | 8 мкг/мл   |
| OXA-48+KPC+NDM     | 27                     | 37,0% | 55,5%                   | 44,5% | 1 мкг/мл   | 4 мкг/мл   |
| OXA-48+KPC+VIM     | 21                     | 28,8% | 52,4%                   | 47,6% | 1 мкг/мл   | 4 мкг/мл   |
| OXA-48 +NDM+IMP    | 5                      | 6,8%  | -                       | 100%  | 16 мкг/мл  | >64 мкг/мл |
| OXA-48+KPC+VIM+NDM | 2                      | 2,7%  | 100%                    | -     | -          | 2 мкг/мл   |

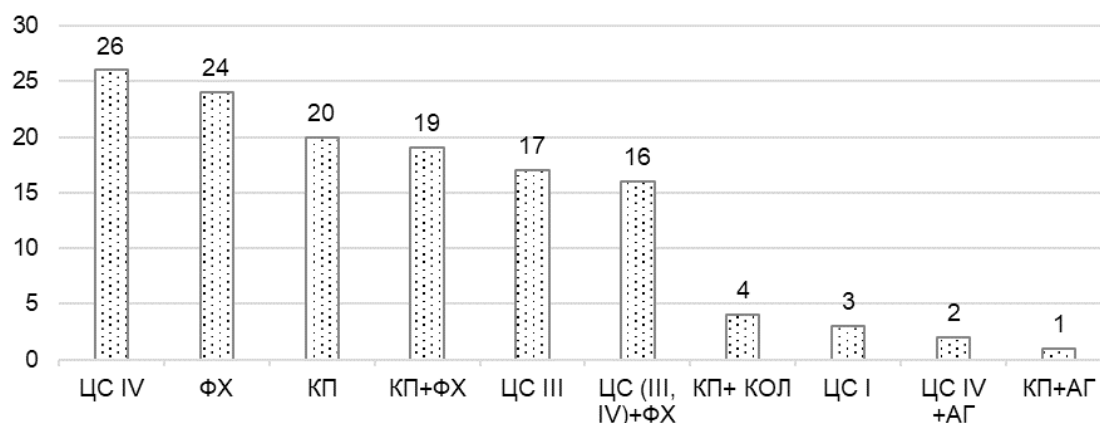


Рисунок – Антимикробные лекарственные средства, применяемые для стартовой терапии пациентам с инфекцией, вызванной *K. pneumoniae* (n=132): ЦС I – цефалоспорины 1 поколения, ЦС III – цефалоспорины 3 поколения, ЦС IV – цефалоспорины 4 поколения, КП – карбапенемы, ФХ – фторхинолоны, АГ – аминогликозиды, КОЛ – колистин

стрирует слабую прямую корреляцию с назначением карбапенема в качестве стартового АМЛС у соответствующих пациентов ( $R=0,25$ ,  $n=132$ ,  $p=0,0035$ ). При этом назначение карбапенемов до момента госпитализации в ВОКБ также коррелирует с фактом назначения карбапенема в качестве стартового АМЛС в стационаре ( $R=0,31$ ,  $n=132$ ,  $p=0,0003$ ), равно как и с фактом назначения карбапенема в сочетании с колистином ( $R=0,28$ ,  $n=132$ ,  $p=0,0009$ ). Выявлена прямая корреляция средней силы ( $R=0,53$ ,  $n=132$ ,  $p=0,00000001$ ) между назначением фторхинолонов и назначением карбапенемов в качестве стартовой комбинированной терапии. Слабая корреляция аналогичной направленности ( $R=0,26$ ,  $n=132$ ,  $p=0,002$ ) была выявлена между назначением колистина и карбапенемов. Тем не менее, в анализируемой выборке нам не удалось установить взаимосвязь между назначением пациентам антибиотиков на амбулаторном этапе, назначением монотерапии  $\beta$ -лактамами антибиотиками, равно как и проведением комбинированной антибактериальной терапии, с наличием у анализируемых изолятов *K. pneumoniae* устойчивости к карбапенемам, что, с нашей точки зрения, объясняется инфицированием большей части изученных пациентов вариантами *K. pneumoniae*, уже обладающими устойчивостью к карбапенемам и, вероятно, имеющими госпитальное происхождение.

Летальность среди пациентов с инфекциями, вызванными карбапенемчувствительными штаммами *K. pneumoniae*, составила 15,7%, среди пациентов с инфекциями, вызванными

карбапенемрезистентными штаммами – 39,5% (разница статистически значима:  $p=0,022$ , использован тест по критерию Хи-квадрат). Установлена слабая прямая корреляция между уровнем летальности и наличием у изученных изолятов *K. pneumoniae* любых генов карбапенемаз ( $R=0,19$ ,  $n=132$ ,  $p=0,032$ ).

## Обсуждение

Лечение инфекций, вызванных полирезистентными карбапенемазопродуцирующими штаммами *K. pneumoniae*, остается серьезной и не решенной проблемой во всем мире. Для этих целей используются самые различные схемы применения антибиотиков, которые чаще всего назначаются в режиме комбинированной терапии. Несмотря на очевидные сложности в организации и проведении исследований эффективности лечения этих инфекций, продолжается поиск оптимальных сочетаний. В первую очередь, учитываются достижение синергизма выбранных антибиотиков в отношении выделенных полирезистентных возбудителей, а также фармакокинетические характеристики АМЛС. Определенно удачной считается комбинация с применением карбапенема, тигециклина и колистина в отношении карбапенемазопродуцирующих энтеробактерий, которая обеспечивает более высокую выживаемость пациентов по сравнению с монотерапией каждым из этих антибиотиков (летальность 27,4% против 38,7%;  $p<0,001$ ) [8]. Карбапенемы также рекомендуется включать в

схемы терапии инфекций, вызванных колистинустойчивыми штаммами *K. pneumoniae*, продуцирующими сериновые карбапенемазы (ОХА, КРС), что приводит к лучшему результату по сравнению с использованием схем без карбапенемов [9]. Одним из перспективных вариантов лечения пациентов может быть применение цефтазидима/авибактама, продемонстрировавшего хорошую эффективность в отношении штаммов *K. pneumoniae*, устойчивых к колистину и продуцирующих сериновые карбапенемазы. Так, при исследовании чувствительности к этому антибиотику для штаммов *K. pneumoniae* с экстремальной и множественной устойчивостью, выделенных в апреле-мае 2020 года в отделениях УЗ «Витебская областная клиническая больница», установлена его МПК  $\leq 1$  мкг/мл, в то время как резистентность к колистину *in vitro* для таких штаммов сохранялась при добавлении достаточных фармакокинетических и фармакодинамических концентраций меропенема, амикацина, левофлоксацина и фосфомицина [10].

Таким образом, карбапенемы и в настоящее время могут оставаться одной из значимых групп АМЛС для лечения инфекций, вызванных множественноустойчивыми штаммами *K. pneumoniae*, однако определяющим критерием в таких случаях должна быть величина МПК карбапенема. Например, если при лечении инфекций кровотока МПК меропенема составила  $\leq 16$  мг/л, то рекомендуется использовать двойную терапию карбапенемами в высоких дозах с пролонгированным введением в сочетании с аминогликозидами или фосфомицином для парентерального применения. Если же МПК меропенема  $> 16$  мг/л, то оптимальным вариантом считают назначение цефтазидима/авибактама с аминогликозидами или фосфомицином [11].

Для определения МПК антибиотика клинические лаборатории чаще всего используют автоматизированный метод или постановку Е-тестов, реже – метод последовательных микроразведений в бульоне, причем точность полученных значений в большинстве случаев имеет отклонения в размере однократного разведения [7]. Поэтому, даже при определении *in vitro* достаточно низких значений МПК к  $\beta$ -лактамам антибиотикам, обнаружение карбапенемаз методом ПЦР означает очень высокий риск клинической неэффективности карбапенемов, применяемых в режиме монотерапии [12]. В соответствии с рекомендациями EUCAST,

скринингу для определения типа карбапенемаз подлежат все устойчивые к карбапенемам грамотрицательные энтеробактерии, в том числе все isolates с МПК меропенема  $> 0,125$  мкг/мл или при выявлении диаметра зоны подавления микробного роста вокруг диска с 10 мкг меропенема  $< 28$  мм [7]. Таким образом, выявление типов карбапенемаз имеет не только эпидемиологическое, но и важное практическое клиническое значение, которое может послужить основой для выбора эффективной схемы этиотропной терапии и, как следствие, исхода заболевания.

## Заключение

В крупных многопрофильных стационарах в настоящее время широко распространены полирезистентные штаммы *K. pneumoniae*, обладающие устойчивостью к основным антибиотикам «резерва»: карбапенемам, колистину, тигециклину. Для решения задач по оптимизации антимикробной терапии инфекций, вызванных такими возбудителями, требуется комплексный подход, включающий не только своевременное начало и оптимальную продолжительность применения антибиотиков, их рациональных комбинаций, но и дифференцированный подход к выбору АМЛС в соответствии с вероятным механизмом формирования устойчивости возбудителя и локализацией инфекции.

При выборе режима антибиотикотерапии инфекций, вызванных госпитальными штаммами *K. pneumoniae*, следует учитывать, что резистентность к карбапенемам представляется как вполне устоявшийся факт, не зависящий от предшествующего назначения антибиотиков, при этом имеется высокая вероятность продукции этими возбудителями карбапенемаз. Тем не менее, важно не только быстро определить наличие фермента, но и установить его молекулярный класс. Детекция различных молекулярных классов карбапенемаз для штаммов *K. pneumoniae*, а также и для других грамотрицательных патогенов, позволяет выбрать наиболее эффективный режим проведения этиотропной терапии. Перспективным направлением в таких случаях будет применение новых АМЛС, например цефтазидима/авибактама, обладающего активностью в отношении энтеробактерий – продуцентов сериновых карбапенемаз ОХА-48 и КРС, или же азтреонама для продуцентов металло- $\beta$ -лактамаз.

## Литература

1. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacterales в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН 2015-2016» / М. В. Сухорукова [и др.] // Клиническая микробиология, антимикроб. химиотерапия. 2019. Т. 21, №2. С. 147–159. doi: 10.36488/cmac.2019.2.147-159
2. Земко, В. Ю. Мониторинг антибиотикорезистентности микроорганизмов в отделении реанимации и интенсивной терапии многопрофильного стационара / В. Ю. Земко, В. К. Окулич, А. М. Дзядзько // Трансплантология. 2018. Т. 10, № 4. С. 284–297. doi: 10.23873/2074-0506-2018-10-4-284-297
3. Распространенность карбапенемазопродуцирующих Klebsiellapneumoniae в Гомельской области / Д. В. Тапальский [и др.] // Микробиология. 2019. № 4. С. 53–58.
4. Тапальский, Д. В. Карбапенемазы грамотрицательных бактерий: распространение и методы детекции / Д. В. Тапальский, В. А. Осипов, С. В. Жаворонок // Мед. журн. 2012. № 2. С. 10–15.
5. Попов, Д. А. Сравнительная характеристика современных методов определения продукции карбапенемаз / Д. А. Попов // Клиническая микробиология, антимикроб. химиотерапия. 2019. Т. 21, № 2. С. 125–133.
6. AMRmap – система мониторинга антибиотикорезистентности в России / А. Ю. Кузьменков [и др.] // Клиническая микробиология, антимикроб. химиотерапия. 2021. Т. 23, № 2. С. 198–204.
7. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. V. 12.0, 2022 [Electronic resource] / European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST). Mode of access: [https://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/). Date of access: 05.07.2022.
8. Treating infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae / L. S. Tzouveleki [et al.] // Clin. Microbiol. Infect. 2014 Sep. Vol. 20, N 9. P. 862–872. doi: 10.1111/1469-0691.12697
9. Interventional strategies and current clinical experience with carbapenemase-producing Gram-negative bacteria / M. Akova [et al.] // Clin. Microbiol. Infect. 2012 May. Vol. 18, N 5. P. 439–448. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03823.x
10. Антибиотикорезистентность Klebsiellapneumoniae на фоне пандемии COVID-19: опыт многопрофильного стационара / Д. В. Тапальский [и др.] // Инфекц. болезни: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 10, № 3. С. 15–22. doi: 10.33029/2305-3496-2021-10-3-15-22
11. Petrosillo, N. Treatment Options for Colistin Resistant Klebsiella pneumoniae: present and future / N. Petrosillo, F. Taglietti, G. Granata // J. Clin. Med. 2019 Jun. Vol. 8, N 7. P. 934–956. doi: 10.3390/jcm8070934
12. Kidd, J. M. The difficulties of identifying and treating Enterobacterales with OXA-48-like carbapenemases / J. M. Kidd, D. M. Livermore, D. P. Nicolau // Clin. Microbiol. Infect. 2020 Apr. Vol. 26, N 4. P. 401–403. doi: 10.1016/j.cmi.2019.12.006

Поступила 05.04.2022 г.

Принята в печать 08.06.2022 г.

## References

1. Sukhorukova MV, Eidelstein MV, Ivanchik NV, Skleenova Elu, Shaidullina ER, Azizov IS, i dr. Antibiotic resistance of Enterobacterales nosocomial strains in Russian hospitals: results of the MARAPHON 2015-2016 multicenter epidemiological study. Klin Mikrobiologiya Antimikrob Khimioterapiya. 2019;21(2):147-59. doi: 10.36488/cmac.2019.2.147-159. (In Russ.)
2. Zemko VYu, Okulich VK, Dziadzko AM. Monitoring antibiotic resistance of microorganisms in an intensive care unit of a multidisciplinary hospital. Transplantologiya. 2018;10(4):284-297. doi: 10.23873/2074-0506-2018-10-4-284-297. (In Russ.)
3. Tapalskii DV, Petrovskaya TA, Bonda NA, Kozlova AI, Osipkina OV. Prevalence of Carbapenemase-producing Klebsiellapneumoniae in Gomel Region. Mikrobiologiya. 2019;(4):53-8. (In Russ.)
4. Tapalskii DV, Osipov VA, Zhavoronok SV. Carbapenemases of Gram-negative bacteria: distribution and detection methods. Med Zhurn. 2012;(2):10-5. (In Russ.)
5. Popov DA. Sravnitel'naya kharakteristika sovremennykh metodov opredeleniya produktsii karbapenemaz. Klin Mikrobiologiya Antimikrob Khimioterapiya. 2019;21(2):125-33. (In russ.)
6. Kuzmenkov AI, Vinogradova AG, Trushin IV, Eidelstein MV, Avramenko AA, Dekhnich AV, i dr. AMRmap – sistema monitoringa antibiotikorezistentnosti v Rossii. Klin Mikrobiologiya Antimikrob Khimioterapiya. 2021;23(2):198-204. (In Russ.)
7. European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. V. 12.0, 2022. Available from: [https://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/). [Accessed 05th July 2022].
8. Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Piperaki E, Souli M, Daikos GL. Treating infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Clin Microbiol Infect. 2014 Sep;20(9):862-72. doi: 10.1111/1469-0691.12697
9. Akova M, Daikos GL, Tzouveleki L, Carmeli Y. Interventional strategies and current clinical experience with carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. Clin Microbiol Infect. 2012 May;18(5):439-48. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03823.x
10. Tapalskii DV, Karpova EV, Akulenok OM, Okulich VK, Generalov II, Leskova NI, i dr. Klebsiellapneumoniae antibiotic resistance in the COVID-19 pandemic: a multidisciplinary hospital experience. Infekts Bolezni: Novosti Mneniya, Obuchenie. 2021;10(3):15-22. doi: 10.33029/2305-3496-2021-10-3-15-22. (In Russ.)
11. Petrosillo N, Taglietti F, Granata G. Treatment Options for Colistin Resistant Klebsiella pneumoniae: present and future. J Clin Med. 2019 Jun;8(7):934. doi: 10.3390/jcm8070934
12. Kidd JM, Livermore DM, Nicolau DP. The difficulties of identifying and treating Enterobacterales with OXA-48-like carbapenemases. Clin Microbiol Infect. 2020 Apr;26(4):401-3. doi: 10.1016/j.cmi.2019.12.006

Submitted 05.04.2022

Accepted 08.06.2022

**Сведения об авторах:**

Е.Г. Антонова – старший преподаватель кафедры общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-1293-7023>  
E-mail: [alena.antonova75@yandex.by](mailto:alena.antonova75@yandex.by) – Антонова Елена Геннадьевна

И.В. Жильцов – д.м.н., профессор, зав. кафедрой доказательной медицины и клинической диагностики ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-4912-2880>

И.И. Стахович – зав. клинико-диагностической лабораторией, Клиника ВГМУ

**Information about authors:**

E.G. Antonova – senior lecturer of the Chair of General and Clinical Pharmacology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-1293-7023>

E-mail: [alena.antonova75@yandex.by](mailto:alena.antonova75@yandex.by) – Elena G. Antonova

I.V. Zhyltsou – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Evidence-Based Medicine and Clinical Diagnostics of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-4912-2880>

I.I. Stakhovich – head of Clinical Diagnostic Laboratory, Clinic of Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.3.77>

## **Факторы, влияющие на частоту постмастэктомической лимфедемы у пациентов с местнораспространенным раком молочной железы**

**Н.А. Козловская, Н.А. Артемова, С.А. Красный**

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии  
им. Н.Н. Александрова, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №3. – С. 77-85.

## **Factors affecting the incidence of postmastectomy lymphedema in patients with locally advanced breast cancer**

**N.A. Kozlovskaya, N.A. Artemova, S.A. Krasny**

N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2022;21(3):77-85.

---

### **Резюме.**

Цель – определить факторы риска развития вторичной постмастэктомической лимфедемы у пациентов, страдающих местнораспространенным раком молочной железы.

Материал и методы. В исследование включены пациенты с местнораспространенным раком молочной железы IIIB-IIIC стадий, которым проведено комплексное лечение с использованием стандартной мастэктомии (контрольная группа) и разработанной хирургической методики (основная), когда этап подмышечной лимфодиссекции осуществлялся с превентивным удалением ключичной части большой грудной мышцы и грудинно-ключичной фасции. Лучевая и химиотерапия была одинаковой в обеих группах. Оценивалась частота и степень выраженности вторичного постмастэктомического отека верхней конечности и его связь с сопутствующей патологией.

Результаты. Результаты оценены у 90 пациентов основной группы и 86 – группы контроля, период наблюдения за которыми составил более года после выполнения операции. Группы были сопоставимы по основным клинико-биологическим параметрам. В основной группе выявлен 21 случай вторичного постмастэктомического отека ( $23,3 \pm 4,5\%$ ), в контрольной – 36 ( $41,9 \pm 5,3\%$ ) ( $p=0,009$ ). При оценке влияния ожирения на частоту развития лимфедемы получены данные, свидетельствующие об увеличении ее частоты у пациентов с наличием ожирения ( $47,8 \pm 5,3\%$ ) по сравнению с пациентами с нормальным весом ( $16,3 \pm 4,0\%$ ) ( $p<0,001$ ). Аналогичные данные получены как среди пациентов контрольной ( $p<0,001$ ), так и основной групп ( $p=0,005$ ). Среди пациентов, страдающих ожирением, оперированных по стандартной методике, значимо чаще развивался отек верхней конечности ( $58,7 \pm 7,3\%$ ) по сравнению с основной группой ( $36,4 \pm 7,3\%$ ) ( $p=0,034$ ).

Закключение. Статистически значимое влияние на развитие постмастэктомической лимфедемы оказали такие факторы, как наличие у пациентов ожирения ( $p<0,001$ ) и методика оперативного вмешательства ( $p=0,011$ ). По данным моновариантного анализа разработанная методика оперативного вмешательства позволяет в 2,4 раза по сравнению со стандартным лечением уменьшить частоту развития лимфедемы ( $p=0,009$ ).

*Ключевые слова:* рак молочной железы, методика хирургического лечения, постмастэктомическая лимфедема, ожирение, факторы риска.

### **Abstract.**

Objectives. To determine the risk factors for the development of secondary postmastectomy lymphedema in patients with locally advanced breast cancer.

Material and methods. The study included patients with stages IIIB-IIIC of locally advanced breast cancer who underwent complex treatment with the use of a standard mastectomy (control group) and a developed surgical technique (main group), when the stage of axillary lymph node dissection was carried out with preventive removal of the clavicular part of the pectoralis major muscle and the sternum - clavicular fascia. Radiation and chemotherapy were similar in both groups.

The frequency and severity of secondary postmastectomy edema of the upper limb and its relationship with comorbidities were assessed.

**Results.** The results were evaluated in 90 patients of the main group and 86 patients of the control group, the follow up period was more than one year after the operation. The groups were comparable in terms of the main clinical and biological parameters. In the main group, 21 cases of secondary postmastectomy edema were revealed ( $23.3 \pm 4.5\%$ ), in the control group – 36 ( $41.9 \pm 5.3\%$ ,  $p=0.009$ ). When assessing the effect of obesity on the incidence of lymphedema, development the data were obtained that indicated an increase of its frequency in patients with obesity ( $47.8 \pm 5.3\%$ ) when compared to patients with normal weight ( $16.3 \pm 4.0\%$ ,  $p<0.001$ ). Similar data were obtained both among patients of the control ( $p<0.001$ ) and main groups ( $p=0.005$ ). Among obese patients who had been operated according to the standard technique, the edema of the upper limb developed significantly more often ( $58.7 \pm 7.3\%$ ) when compared with the main group ( $36.4 \pm 7.3\%$ ,  $p=0.034$ ).

**Conclusions.** A statistically significant influence on the development of postmastectomy lymphedema was exerted by such factors as the presence of obesity in patients ( $p<0.001$ ) and the method of surgical intervention ( $p=0.011$ ). According to the monovariant analysis, the developed technique of surgical intervention enables 2.4 times reduction in the incidence of lymphedema when compared to standard treatment ( $p=0.009$ ).

**Keywords:** *breast cancer, surgical treatment technique, postmastectomy lymphedema, obesity, risk factors.*

## Введение

Для прогнозирования риска развития вторичной постмастэктомической лимфедемы и успешного ее лечения следует понимать, что постмастэктомический отек не является изолированной патологией верхней конечности на стороне выполненного оперативного вмешательства.

Состояние мягких тканей, сосудисто-нервного пучка, всех компонентов микроциркуляторного звена и, соответственно, их компенсаторные возможности являются отражением системных процессов, обусловленных сопутствующей патологией, приобретенной пациентом в течение всей жизни.

Причины, увеличивающие риск возникновения лимфатического отека, можно охарактеризовать следующим образом:

1. Изменения реологических свойств крови и лимфатической жидкости. Постмастэктомическая лимфедема – это высокобелковый отек с содержанием белка в интерстиции более 10 г/л, создающий благоприятную питательную среду для патогенных бактерий. На фоне цитостатической терапии снижается эффективность функционирования макрофагов, отвечающих за накопление и выведение из межклеточной жидкости продуктов распада и избыточного белка. У онкологических пациентов также имеют место специфические опухоль-зависимые и терапия-зависимые риски, смещающие систему гемостаза в сторону повышения с прокоагулянтной и протромботической активностью [1].

2. Нейрогуморальные изменения системного характера: воздействия со стороны симпатической нервной системы, ренин-ангиотензин системы, сопровождающиеся нарушением нормального соотношения процессов вазодилатации и вазоконстрикции в связи с изменением чувствительности сосудистой стенки к воздействиям центральных медиаторов.

3. Нарушение местной эндокринной функции сосудистого эндотелия с изменением качественного и количественного состава синтезируемых сосудистой стенкой биологически активных веществ.

4. Повреждения сосудистой стенки различными агрессивными воздействиями (травма, воспаление, иммунные комплексы) и нарушение процессов ее ремоделирования.

Нейрогуморальные, сосудистые и эндокринные нарушения являются универсальными для общей популяции. Популяция пациентов, страдающих раком молочной железы (РМЖ), в значительной мере представлена пациентами перименопаузального статуса, с определенным спектром сопутствующей патологии, гормонопозитивным иммуногистохимическим статусом опухоли, длительное время получающими эндокринотерапию на фоне естественной или ятрогенной менопаузы. Для женщин данной возрастной группы типичны такие сопутствующие заболевания, как ожирение, метаболический синдром, сердечно-сосудистая патология, которые могут служить факторами, повышающими риск развития вторичного лимфатического отека.

Эндокринные нарушения проявляются снижением продукции эстрогенов, андрогенизацией с относительным избытком уровня тестостерона и снижением секреции прогестерона. Гипоэстрогения характеризуется утратой вазопротективных эффектов и ухудшением микроциркуляции, нарушением вазодилатации, ростом маркеров эндотелиальной дисфункции, изменением электролитного обмена и нарушением ремоделирования сосудистой стенки [2-4]. Снижение уровня эстрадиола провоцирует рост уровня окислительного стресса, в условиях которого метаболизм липидов смещается в сторону переизбытка окисленных липопротеинов низкой плотности, увеличивая риск развития нарушений жирового обмена и инсулинорезистентности [5-7].

Гипопрогестеронемия приводит к нарушению функции трансмембранных ионообменных механизмов, повышению чувствительности сосудистой стенки к вазопрессорам и гиперволемию, сужению артериол и повышению сосудистого сопротивления, активации локальных ренин-ангиотензин-альдостероновых рецепторов адипоцитов, стимулирует процессы их дифференцировки и увеличивает объем висцерального жира [8]. Относительное повышение уровня свободного тестостерона особенно критично у пациентов, страдающих нарушением жирового обмена и инсулинорезистентностью. Данные нарушения формируют симптомокомплекс, называемый менопаузальным метаболическим синдромом (МС), наблюдаемым у 40% женщин в менопаузе, предикторами которого являются повышение артериального давления, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, увеличение индекса массы тела (ИМТ) [9].

Racziewicz D. et al. был сделан вывод о том, что выраженность МС зависит от тяжести симптомов менопаузы [10]. Это утверждение особенно актуально в контексте изучаемой нами проблемы, так как значительная часть пациентов, вошедших в исследование, по возрастному критерию соответствовала перименопаузальному статусу и начальной менопаузе либо подвергалась хирургической кастрации, системным цитостатическим и антигормональным воздействиям, приводившим к овариальной супрессии. Эти воздействия вызывали состояние ятрогенной менопаузы с выраженной симптоматикой.

Значимым фактором риска послеоперационных воспалительных процессов является наличие у женщин с метаболическим синдромом

признаков вялотекущего сосудистого воспаления с повышением С-реактивного белка на фоне повышения массы тела [11].

Большое значение в развитии вторичных лимфатических отеков у онкологических пациентов имеют терапия-зависимые риски – методика подмышечной лимфодиссекции, лучевая и химиотерапия [12].

Целью настоящего исследования – определение факторов риска развития вторичной постмастэктомической лимфедемы у пациентов, страдающих местнораспространенным раком молочной железы.

## Материал и методы

В исследование включены пациенты с местнораспространенным раком молочной железы IIIB-IIIС стадий, которым проведено комплексное лечение с использованием стандартной мастэктомии (100 пациентов контрольной группы) и разработанной хирургической методики (98 пациентов основной группы), когда при выполнении мастэктомии этап подмышечной лимфодиссекции осуществлялся с превентивным удалением ключичной части большой грудной мышцы и грудинно-ключичной фасции. Лучевая и химиотерапия была одинаковой в обеих группах. Из общего анализа были исключены 22 пациента (8 из основной группы и 14 из контрольной). Причинами исключения служили отказ пациента от дальнейшего лечения и наблюдения, продолжительность жизни менее года от момента операции, переезд пациента за пределы Республики Беларусь и невозможность контрольных осмотров, первично-множественный синхронный рак обеих молочных желез, выявленный интраоперационно.

Проведена оценка частоты возникновения и степени выраженности вторичной лимфедемы верхней конечности, связь ее развития с ожирением, сердечно-сосудистой патологией и метаболическими нарушениями, а также методикой подмышечной лимфодиссекции.

## Результаты и обсуждение

Результаты лечения оценены у 90 пациентов основной группы и 86 контрольной, период наблюдения за которыми составил более года после выполнения оперативного вмешательства. Всем пациентам проведено комплексное лечение с ис-

пользованием операции и химиолучевой терапии. Учитывая одинаковые объемы химиолучевой терапии у всех пациентов, влияние этого фактора, который считается значимым для частоты развития лимфедемы [12], не оценивали. Группы были сопоставимы по возрастному составу пациентов, стадии заболевания, степени дифференцировки опухоли, ее молекулярно-биологическому статусу и сопутствующей патологии (табл. 1).

Дефицит массы тела (ИМТ < 18,5 кг/м<sup>2</sup>) был выявлен у 2 пациентов (1,2%), у 40 (22,7%) пациентов была отмечена нормостения (ИМТ 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>), предожирение (ИМТ 25,0-29,9 кг/м<sup>2</sup>) выявлено у 44 (25,0%), ожирение I степени (ИМТ

30,0-34,9 кг/м<sup>2</sup>) – у 53 (30,1%), II степени (35,0-39,9 кг/м<sup>2</sup>) – 24 (13,6%), III степени (ИМТ 40,0 и выше кг/м<sup>2</sup>) – 13 (7,4%) пациентов. Медиана ИМТ составила 30,1 кг/м<sup>2</sup>. Пациенты контрольной и основной групп были сопоставимы по ИМТ (табл. 2).

Среди всех прослеженных пациентов (176) было выявлено 57 случаев развития постмастэктомической лимфедемы: 36 (41,9±5,3%) в контрольной группе и 21 (23,3±4,5%) в основной (p=0,009). В контрольной группе вторичная лимфедема большей степени выраженности возникала статистически значимо чаще, чем в основной (p=0,049) (табл. 3).

Таблица 1 – Общая характеристика групп исследования

| Характеристика                | Группы исследования |                    | p     |
|-------------------------------|---------------------|--------------------|-------|
|                               | контрольная         | основная           |       |
| Всего                         | 86                  | 90                 |       |
| Городские жители              | 67 (77,9%)          | 65 (72,2%)         | 0,415 |
| Возраст (медиана, min-max)    | 53,5,<br>29-70 лет  | 52,5,<br>31-68 лет | 0,725 |
| Степень дифференцировки:      |                     |                    |       |
| Низкая                        | 26 (30,2%)          | 26 (28,9%)         | 0,938 |
| Средняя                       | 57 (66,3%)          | 60 (66,7%)         |       |
| Высокая                       | 3 (3,5%)            | 4 (4,4%)           |       |
| Люминальный тип опухоли       | 56 (65,1%)          | 59 (65,6%)         | 0,667 |
| Триплетнегативный             | 17 (19,8%)          | 14 (15,6%)         |       |
| Her2neu позитивный            | 13 (15,1%)          | 17 (18,9%)         |       |
| Сердечно-сосудистая патология | 43 (50,0%)          | 42 (46,7%)         | 0,659 |
| Ожирение                      | 46 (53,5%)          | 44 (48,9%)         | 0,542 |
| Метаболический синдром        | 26 (30,2%)          | 26 (28,9%)         | 0,846 |

Таблица 2 – Распределение пациентов основной и контрольной групп в зависимости от величины индекса массы тела (ИМТ)

| Характеристика                   | Группы исследования |            | p     |
|----------------------------------|---------------------|------------|-------|
|                                  | контрольная         | основная   |       |
| Медиана ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ) | 30,1                | 29,7       | 0,738 |
| Дефицит массы тела               | 2 (2,3%)            | 0          | >0,05 |
| Нормостения                      | 23 (26,8%)          | 17 (18,9%) |       |
| Предожирение                     | 15 (17,4%)          | 29 (32,2%) |       |
| Ожирение I                       | 28 (32,6%)          | 25 (27,8%) |       |
| Ожирение II                      | 10 (11,6%)          | 14 (15,6%) |       |
| Ожирение III                     | 8 (9,3%)            | 5 (5,5%)   |       |

Таблица 3 – Распределение пациентов с постмастэктомической лимфедемой в зависимости от ее степени выраженности

| Степень выраженности лимфедемы | Группы исследования |          |            |          | p     |
|--------------------------------|---------------------|----------|------------|----------|-------|
|                                | контрольная         |          | основная   |          |       |
|                                | абс. число          | %        | абс. число | %        |       |
| I степень                      | 16                  | 44,4±8,3 | 15         | 71,4±9,9 | 0,049 |
| II степень                     | 20                  | 55,6±8,3 | 6          | 28,6±9,9 |       |

При оценке влияния ожирения на частоту развития отека получены данные, свидетельствующие об увеличении частоты лимфедемы у пациентов с наличием ожирения ( $47,8 \pm 5,3\%$ ) по сравнению с пациентами с нормальным весом ( $16,3 \pm 4,0\%$ ) ( $p < 0,001$ ). Аналогичные данные получены как среди пациентов контрольной группы ( $p < 0,001$ ), так и среди пациентов основной группы ( $p = 0,005$ ) (табл. 4).

Среди пациентов с нормальным весом статистически значимых различий в частоте развития вторичной лимфедемы при сравнении контрольной и основной групп не выявлено ( $p = 0,146$ ). Хотя количество осложнений в контрольной группе было в 2,1 раза больше. У пациентов, страдающих ожирением, оперированных по стандартной методике, значимо чаще развивался отек верхней конечности ( $58,7 \pm 7,3\%$ ) по сравнению с пациентами основной группы ( $36,4 \pm 7,3\%$ ,  $p = 0,034$ ).

При изучении влияния степени выраженности ожирения на риск развития вторичного постмастэктомического отека статистически значимых различий не выявлено как в общей выборке пациентов ( $p = 0,331$ ), так и в контрольной ( $p = 0,645$ ), и в основной ( $p = 0,330$ ) группах.

Изучено влияние сопутствующей сердечно-сосудистой патологии (ССП) (различные формы

ишемической болезни сердца и артериальная гипертензия) на частоту развития вторичной постмастэктомической лимфедемы. Лимфедема значимо чаще развивалась среди пациентов с ССП ( $p = 0,037$ ), чем без нее (табл. 5).

Среди пациентов контрольной группы отмечено увеличение частоты развития вторичной лимфедемы в зависимости от наличия в анамнезе пациента ССП ( $p = 0,029$ ), среди пациентов основной группы – статистически значимых различий не выявлено ( $p = 0,549$ ). Статистически значимых различий в частоте развития вторичной лимфедемы при сравнении пациентов контрольной и основной групп без ССП не выявлено ( $p = 0,303$ ). В то время как среди пациентов контрольной группы, страдающих ССП, частота развития отека статистически значимо выше ( $53,5 \pm 7,6\%$ ), чем среди пациентов с данной патологией из основной группы ( $26,2 \pm 6,8\%$ ,  $p = 0,011$ ).

Одной из задач исследования явилась оценка влияния эндокринологических нарушений на частоту развития вторичного лимфатического отека. Проблема нарушения толерантности к глюкозе и нарушений липидного обмена также является актуальной для пациентов, страдающих раком молочной железы. Развивающийся симптомокомплекс носит название «Менопаузаль-

Таблица 4 – Частота вторичной постмастэктомической лимфедемы в зависимости от величины индекса массы тела

| Параметры                     | Группы исследования |             |           |             |           |             |
|-------------------------------|---------------------|-------------|-----------|-------------|-----------|-------------|
|                               | контрольная         |             | основная  |             | всего:    |             |
|                               | ожирение            | нормостения | ожирение  | нормостения | ожирение  | нормостения |
| Вторичная лимфедема, абс. (%) | 27 (58,7)           | 9 (22,5)    | 16 (36,4) | 5 (10,9)    | 43 (47,8) | 14 (16,3)   |
| Без патологии, абс. (%)       | 19 (41,3)           | 31 (77,5)   | 28 (63,6) | 41 (89,1)   | 47 (52,2) | 72 (83,7)   |
| p                             | <0,001              |             | 0,005     |             | <0,001    |             |

Таблица 5 – Частота вторичной постмастэктомической лимфедемы в зависимости от наличия сердечно-сосудистой патологии (ССП)

| Параметры                     | Группы исследования |           |           |           |           |           |
|-------------------------------|---------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|                               | контрольная         |           | основная  |           | всего:    |           |
|                               | ССП                 | нет       | ССП       | нет       | ССП       | нет       |
| Вторичная лимфедема, абс. (%) | 23 (53,5)           | 13 (30,2) | 11 (26,2) | 10 (20,8) | 34 (40,0) | 23 (25,3) |
| Без патологии, абс. (%)       | 20 (46,5)           | 30 (69,8) | 31 (73,8) | 38 (79,2) | 51 (60,0) | 68 (74,7) |
| p                             | 0,029               |           | 0,549     |           | 0,037     |           |

ный метаболический синдром» и наблюдается у 40% женщин. Существуют следующие критерии, позволяющие установить диагноз МС [13]:

1. Ожирение по центральному типу,

2. Плюс любые два из следующих четырех факторов: а) повышение уровня триглицеридов ( $\geq 150$  мг/дл (1,7 ммоль/л) или специфическое лечение по поводу этой дислипидемии); б) снижение уровня холестерина ЛПВП ( $< 40$  мг /дл (1,03 ммоль/л) – у мужчин,  $< 50$  мг/дл (1,29 ммоль/л) – у женщин или специфическое лечение по поводу этой дислипидемии); в) повышение артериального давления (систолическое АД  $\geq 130$  или диастолическое АД  $\geq 85$  мм рт. ст. или лечение ранее диагностированной гипертензии); г) повышение уровня глюкозы в плазме крови натощак (ГПН  $\geq 100$  мг/дл (5,6 ммоль/л) или ранее диагностированный сахарный диабет 2 типа.

Для менопаузального метаболического синдрома характерно увеличение ИМТ с развитием ожирения по абдоминальному типу, нарушение толерантности к глюкозе с инсулинорезистентностью, дислипидемия, снижение уровня транспортного белка, связывающего половые гормоны, нарушения в системе гемостаза.

Маркером развития МС является повышение артериального давления. Прогрессирующая артериальная гипертензия постепенно приводит к ухудшению микроциркуляторного кровообращения, гиперинсулинемии и инсулинорезистентности. Оценивалась взаимосвязь между наличием у пациента симптомокомплекса метаболического синдрома и вероятностью развития изучаемого осложнения. Проведенный анализ не подтвердил влияние сопутствующего метаболического синдрома на частоту развития вторичной лимфедемы ( $p=0,069$ , табл. 6).

Как среди пациентов контрольной группы ( $p=0,314$ ), так и среди пациентов основной группы ( $p=0,107$ ) не выявлено статистически значимых

различий в частоте регистрации вторичного лимфатического отека в зависимости от наличия МС.

Отсутствие статистически значимых различий, возможно, объясняется тем обстоятельством, что для определения наличия у пациента метаболического синдрома были выбраны упрощенные критерии (ИМТ, уровень систолического АД выше 130 мм.рт.ст., уровень глюкозы крови 5,6 ммоль/л и выше). Выбор критериев соответствия определялся набором исследований, зарегистрированных в медицинской документации пациента. Вместе с тем, фактор наличия у пациента МС в дальнейшем был использован при выполнении регрессионного анализа.

Поскольку прогнозируемое событие – отек является дихотомическим (наличие/отсутствие), для разработки методов оценки использована математическая модель логистической регрессии. Для выявления показателей, статистически значимо связанных с риском развития постмастэктомической лимфедемы, был проведен моновариантный анализ (табл. 7).

Статистически значимую взаимосвязь с шансом развития описываемого осложнения имеют следующие факторы: метод оперативного лечения – при использовании разработанной методики вероятность развития вторичной лимфедемы уменьшается в 2,4 раза (95% ДИ 1,23-4,53;  $p=0,009$ ) по сравнению с использованием стандартного метода хирургического лечения; наличие ожирения – увеличивается в 4,7 раза (95% ДИ 2,32-9,54;  $p<0,001$ ) по сравнению с пациентами, имеющими нормальный вес; наличие в анамнезе сердечно-сосудистой патологии увеличивает вероятность развития вторичной лимфедемы в 1,9 раза (95% ДИ 1,04-3,74;  $p=0,038$ ).

В мультивариантный анализ с процедурой пошагового включения были отобраны показатели с уровнем статистической значимости  $\leq 0,10$ . Результаты анализа представлены в таблице 8.

Таблица 6 – Частота вторичной постмастэктомической лимфедемы в зависимости от наличия у пациентов метаболического синдрома (МС)

| Параметры                     | Группы исследования |           |           |           |           |           |
|-------------------------------|---------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|                               | контрольная         |           | основная  |           | всего:    |           |
|                               | МС                  | нет       | МС        | нет       | МС        | нет       |
| Вторичная лимфедема, абс. (%) | 13 (50,0)           | 23 (38,3) | 9 (34,6)  | 12 (18,8) | 22 (42,3) | 35 (28,2) |
| Без патологии, абс. (%)       | 13 (50,0)           | 37 (61,7) | 17 (65,4) | 52 (81,2) | 30 (57,7) | 89 (71,8) |
| p                             | 0,314               |           | 0,107     |           | 0,069     |           |

Таблица 7 – Моновариантный анализ риска развития вторичной лимфедемы

| Показатель                                                | Параметры моновариантного анализа |           |        |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------|--------|
|                                                           | ОШ                                | 95% ДИ ОШ | p      |
| Метод лечения (стандартный метод /разработанный методика) | 2,37                              | 1,23-4,53 | 0,009  |
| Ожирение: да/нет                                          | 4,71                              | 2,32-9,54 | <0,001 |
| Сердечно-сосудистая патология: да/нет                     | 1,97                              | 1,04-3,74 | 0,038  |
| Метаболический синдром: да/нет                            | 1,86                              | 0,95-3,66 | 0,070  |

Таблица 8 – Мультивариантный анализ в прогнозировании риска развития вторичной лимфедемы

| Показатель                    | Параметры мультивариантного анализа |       |                   |        |
|-------------------------------|-------------------------------------|-------|-------------------|--------|
|                               | $\beta$                             | SE    | статистика Вальда | p      |
| Сердечно-сосудистая патология | 0,214                               | 0,401 | 0,286             | 0,593  |
| Метаболический синдром        | 0,524                               | 0,441 | 1,408             | 0,235  |
| Метод лечения                 | 0,896                               | 0,353 | 6,454             | 0,011  |
| Ожирение                      | 1,570                               | 0,368 | 18,192            | <0,001 |
| Константа                     | -2,122                              | 0,367 | 33,428            | <0,001 |

По результатам мультивариантного анализа независимое прогностическое значение в развитии вторичной лимфедемы у пациентов с местнораспространенным раком молочной железы имеют два фактора – наличие у пациентов ожирения и методика оперативного вмешательства.

Анализ полученных данных позволил создать модель прогнозирования развития вторичной постмастэктомической лимфедемы, описываемую формулой:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(-2,122 + 0,896 \times X_1 + 1,570 \times X_2)}}$$

где:

e – основание натурального логарифма (2,71);

$X_1$  – метод лечения (0 – новый метод лечения, 1 – стандартная методика);

$X_2$  – ожирение (0 – нормальный вес, 1 – ожирение).

Полученная модель характеризуется высоким уровнем статистической значимости ( $\chi^2=29,9$ ;  $p<0,001$ ).

На рисунке показана ROC-кривая, площадь под которой соответствует прогностической точности полученной модели (С-индекс). С-индекс составил 0,729 (95% ДИ 0,650-0,807), или 72,9%.

### Заключение

Таким образом, проведенное исследование позволило выявить независимые прогностиче-

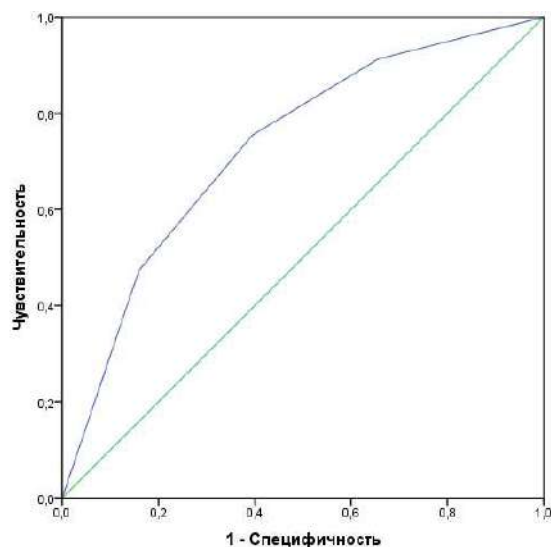


Рисунок – ROC-кривая

ские факторы, которые влияют на риск развития вторичной лимфедемы у пациентов с местнораспространенным раком молочной железы. По данным мультивариантного анализа статистически значимое влияние на развитие лимфедемы оказывают наличие у пациентов ожирения ( $p<0,001$ ) и методика оперативного вмешательства ( $p=0,011$ ). Разработанная методика оперативного вмешательства позволяет в 2,4 раза по сравнению со стандартным лечением уменьшить частоту развития лимфедемы ( $p=0,009$ ).

**Благодарности:** Авторы выражают глубокую признательность анонимным рецензентам статьи.

**Acknowledgement:** The authors express their deep gratitude to the anonymous reviewers of this article.

## Литература

1. Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cancer: a phase 3 clinical trial / K. Sideras [et al.] // Mayo Clin. Proc. 2006 Jun. Vol. 81, N 6. P. 758–767. doi: 10.4065/81.6.758
2. Duckles, S. P. Hormonal modulation of endothelial NO production / S. P. Duckles, V. M. Miller // Pflugers Arch. 2010 May. Vol. 459, N 6. P. 841–851. doi: 10.1007/s00424-010-0797-1
3. Dubey, R. K. New insights on actions of estrogen on vascular endothelium / R. K. Dubey // Maturitas. 2009. Vol. 63, suppl. 1. P. 15.
4. Regulation of mitochondrial respiratory chain biogenesis by estrogens/estrogen receptors and physiological, pathological and pharmacological implications / J. Q. Chen [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. 2009 Oct. Vol. 1793, N 10. P. 1540–1570. doi: 10.1016/j.bbamcr.2009.06.001
5. Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism / B. T. Palmisano [et al.] // Mol. Metab. 2018 Sep. Vol. 15. P. 45–55. doi: 10.1016/j.molmet.2018.05.008
6. Yang, H. Oxidized low density lipoprotein, stem cells, and atherosclerosis / H. Yang, A. S. Mohamed, S. H. Zhou // Lipids Health Dis. 2012 Jul. Vol. 11. P. 85. doi:

10.1186/1476-511X-11-85

7. Метаболический синдром : учеб.-метод. пособие / Ю. П. Успенский [и др.]. – СПб., 2017. – 60 с.
8. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis / S. S. Lim [et al.] // Obes. Rev. 2013 Feb. Vol. 14, N 2. P. 95–109. doi: 10.1111/j.1467-789X.2012.01053.x
9. Metabolic syndrome and its components in premenopausal and postmenopausal women: a comprehensive systematic review and meta-analysis on observational studies / J. Hallajzadeh [et al.] // Menopause. 2018 Oct. Vol. 25, N 10. P. 1155–1164. doi: 10.1097/GME.0000000000001136
10. Metabolic syndrome in peri- and postmenopausal women performing intellectual work / D. Raczkiwicz [et al.] // Ann. Agric Environ Med. 2018 Dec. Vol. 25, N 4. P. 610–615. doi: 10.26444/aaem/74451
11. Козловский, В. И. Оценка нарушений адгезии и агрегации лейкоцитов и возможности прогнозирования осложнений у больных артериальной гипертензией / В. И. Козловский, А. В. Акуленок // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования : тр. IV междунар. науч.-практ. конф., 18-19 мая 2006 г. / М-во здравоохранения Республики Беларусь [и др.] ; [редкол.: Сидоренко Г. И., Солодков А. П., Шебеко В. И.]. Витебск : ВГМУ, 2006. С. 146–149.
12. Pereira, R. Incidence and risk factors of lymphedema after breast cancer treatment: 10 years of follow-up / R. Pereira, R. J. Koifman, A. Bergmann // Breast. 2017 Dec. Vol. 36. P. 67–73. doi: 10.1016/j.breast.2017.09.006
13. Шепелькевич, А. П. Метаболический синдром: современные подходы к диагностике, профилактике, лечению : учеб.-метод. пособие / А. П. Шепелькевич ; Белорус. гос. мед. ун-т, 1-я каф. внутр. болезней. Минск : БГМУ, 2007. 24 с.

Поступила 23.02.2022 г.

Принята в печать 08.06.2022 г.

## References

1. Sideras K, Schaefer PL, Okuno SH, Sloan JA, Kutteh L, Fitch TR, et al. Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cancer: a phase 3 clinical trial. Mayo Clin Proc. 2006 Jun;81(6):758-67. doi: 10.4065/81.6.758
2. Duckles SP, Miller VM. Hormonal modulation of endothelial NO production. Pflugers Arch. 2010 May;459(6):841-51. doi: 10.1007/s00424-010-0797-1
3. Dubey RK. New insights on actions of estrogen on vascular endothelium. Maturitas. 2009;63(suppl 1):15.
4. Chena J-Q, Cammaratab PR, Baines CP, Yager JD. Regulation of mitochondrial respiratory chain biogenesis by estrogens/estrogen receptors and physiological, pathological and pharmacological implications. Biochim Biophys Acta. 2009 Oct;1793(10):1540-70. doi: 10.1016/j.bbamcr.2009.06.001
5. Palmisano BT, Zhu L, Eckel RH, Stafford JM. Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism. Mol Metab. 2018 Sep;15:45-55. doi: 10.1016/j.molmet.2018.05.008
6. Yang H, Mohamed AS, Zhou SH. Oxidized low density lipoprotein, stem cells, and atherosclerosis. Lipids Health Dis. 2012 Jul;11:85. doi: 10.1186/1476-511X-11-85
7. Uspenskii IuP, Petrenko IuV, Gulunov ZKh, Shaporova NL,

Fominykh IuA, Niiazov RM. Metabolic syndrome: ucheb-metod posobie. St. Petersburg, RF; 2017. 60 p. (In Russ.)

8. Lim SS, Norman RJ, Davies MJ, Moran LJ. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Obes Rev. 2013 Feb;14(2):95-109. doi: 10.1111/j.1467-789X.2012.01053.x
9. Hallajzadeh J, Khoramdad M, Izadi N, Karamzad N, Almasi-Hashiani A, Ayubi E. Metabolic syndrome and its components in premenopausal and postmenopausal women: a comprehensive systematic review and meta-analysis on observational studies. Menopause. 2018 Oct;25(10):1155-1164. doi: 10.1097/GME.0000000000001136.
10. Raczkiwicz D, Owoc A, Wierzbinska-Stepniak A, Bojar I. Metabolic syndrome in peri- and postmenopausal women performing intellectual work. Ann Agric Environ Med. 2018 Dec;25(4):610-615. doi: 10.26444/aaem/74451
11. Kozlovskii VI, Akulenok AV. Assessment of Leukocyte Adhesion and Aggregation Disorders and Prediction of Complications in Patients with Arterial Hypertension. V: M-vo zdavookhraneniya Respubliki Belarus', i dr; Sidorenko GI, Solodkov AP, Shebeko VI, redkol. Disfunktsiya endoteliya: eksperimental'nye i klinicheskie issledovaniya: tr IV mezhdunar nauch-prakt konf, 18-19 maya 2006 g. Vitebsk, RB: VGMU; 2006. P. 146-9. (In Russ.)

12. Pereira R, Koifman RJ, Bergmann A. Incidence and risk factors of lymphedema after breast cancer treatment: 10 years of follow-up. *Breast*. 2017 Dec;36:67-73. doi: 10.1016/j.breast.2017.09.006
13. Shepelkevich AP; Belorus gos med un-t, 1-ya kaf vnutr boleznei. *Metabolic Syndrome: Modern Approaches to Diagnosis, Prevention, and Treatment: ucheb-metod posobie*. Minsk, RB: BGMU; 2007. 24 p. (In Russ.)

*Submitted 23.02.2022*

*Accepted 08.06.2022*

#### **Сведения об авторах:**

Н.А. Козловская – аспирант заочной аспирантуры, старший научный сотрудник лаборатории реконструктивно-восстановительной хирургии и онкомаммологии, РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова  
E-mail: oncomammolog@tut.by – Козловская Наталья Александровна

Н.А. Артемова – д.м.н., доцент, ученый секретарь, главный научный сотрудник лаборатории лучевой терапии, РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова

С.А. Красный – д.м.н., профессор, академик НАН Беларуси, зам. директора по научной работе, РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова

#### **Information about authors:**

N.A. Kozlovskaya – correspondence postgraduate, senior research officer of the Laboratory of Reconstructive Surgery and Oncomammology, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus

E-mail: oncomammolog@tut.by – Natalia A. Kozlovskaya

N.A. Artemova – Doctor of Medical Sciences, associate professor, chief researcher of the Radiation Therapy Laboratory, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus

S.A. Krasny – Doctor of Medical Sciences, professor, academician of the National Academy of Sciences of Belarus, deputy director for research, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.3.86>

## Результаты применения экстракраниальной стереотаксической лучевой терапии при почечно-клеточном раке

П.Д. Демешко

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии  
им. Н.Н. Александрова, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №3. – С. 86-93.

## The results of the application of extracranial stereotaxic method in renal cell carcinoma

P.D. Dziameshka

N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2022;21(3):86-93.

---

### Резюме.

Цель – оценить выживаемость пациентов, страдающих почечно-клеточным (ПКР) раком I ст., подвергнутых стереотаксической абляционной лучевой терапии (САЛТ).

Материал и методы. В исследование включены 20 пациентов, которым в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова в период 2018-2021 гг. была проведена САЛТ по поводу впервые выявленной опухоли почки. Критериями включения в исследования явились: рак почки I стадии, наличие противопоказаний к хирургическому лечению или отказ от хирургического лечения, а также высокий риск развития послеоперационных осложнений. В исследования включались пациенты с размером образований  $\leq 5$  см. Лечение осуществлялось на аппарате TrueBeam STx (Varian Medical Systems, США). Предписанная доза составила 48 Гр за 4 фракции, биологически эффективная доза  $BED_{\alpha/\beta 3 \text{ Гр}} = 240$  Гр,  $BED_{\alpha/\beta 10 \text{ Гр}} = 105$  Гр. Конечными точками исследования являлись выживаемости до локального прогрессирования (ВЛП), скорректированная (СВ) и общая выживаемость (ОВ).

Результаты. У всех пациентов при первичном контроле был достигнут локальный контроль заболевания (у 1 в виде полной регрессии, у 16 в виде стабилизации заболевания, в 3 случаях – частичная регрессия опухоли). Частота местного прогрессирования опухоли у пациентов с локализованным раком почки за проведенный период наблюдения составила 0%, 3-летняя ВЛП составила 100%. Вместе с тем, у 1 пациента имело место прогрессирование заболевания с развитием отдаленных метастазов, безметастатическая выживаемость составила 93,7%. За период наблюдения, медиана которого составила 20,1 месяца, умерло 3 человека, все – от причин, не связанных с раком почки. 3-летняя скорректированная выживаемость составила 100%, общая выживаемость – 78,3%.

Закключение. Разработанный и апробированный метод стереотаксической лучевой терапии при раке почки I ст. характеризуется удовлетворительными непосредственными и отдаленными результатами и может применяться у пациентов с наличием противопоказаний к хирургическому лечению или отказе от хирургического лечения, а также имеющих высокий риск развития послеоперационных осложнений.

*Ключевые слова:* почечно-клеточный рак, стереотаксическая лучевая терапия, общая выживаемость.

### Abstract.

Objectives. To evaluate the survival rate of patients with stage I renal cell carcinoma (RCC) treated with stereotaxic ablation body radiotherapy (SABR).

Material and methods. A total included 20 patients treated with SABR at N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus during the period from 2018 to 2021. The inclusion criteria were: stage I kidney cancer, the presence of contraindications to surgical treatment, or refusal of surgical treatment, as well as a high risk of postoperative complications. The studies included patients with tumors  $\leq 5$  cm in size. The treatment was carried out on the TrueBeam STx device (Varian Medical Systems, USA). The prescribed dose was 48 Gy in 4 fractions, the biologically effective dose was  $BED_{\alpha/\beta 3 \text{ Gy}} = 240$  Gy,

$BED_{\alpha/\beta 10\text{ Gy}}=105\text{ Gy}$ . The endpoints of the study were the local progression survival (LPS), cancer-specific survival (CSS), and overall survival (OS).

Results. Local control of the disease was achieved in all patients (in 1 of them in the form of complete regression, in 16 – in the form of stabilization of the disease, in 3 cases – partial regression of the tumor). The frequency of local tumor progression in patients with localized kidney cancer (LKC) during the observation period was 0%, 3-year LPS was 100%. At the same time, 1 patient had progression of the disease with the development of distant metastases, the metastatic-free survival was 93.7%. During the median follow-up period of 20.1 months, 3 patients died, all because of causes not related to kidney cancer. The 3-year adjusted survival rate was 100% and overall survival was 78.3%.

Conclusions. SABR for stage I kidney cancer is characterized by satisfactory immediate and long-term results and can be used in patients with contraindications to surgical treatment, or refusal of surgical treatment, as well as in those with a high risk of postoperative complications.

Keywords: renal cell carcinoma, stereotactic radiotherapy, overall survival.

## Введение

Стандартом лечения рака почки I стадии в настоящее время является хирургический метод, позволяющий достигнуть 95% безрецидивной выживаемости при медиане наблюдения 5 лет и более. Для неоперируемых пациентов с небольшими первичными опухолями альтернативным подходом является абляция опухоли, а также стереотаксическая абляционная лучевая терапия (САЛТ) [1-3]. Стереотаксическая абляционная лучевая терапия, или стереотаксическая лучевая терапия, – метод крупнофракционной (гипофракционированной) дистанционной лучевой терапии, заключающийся в высокоточной доставке дозы излучения к мишени внутри тела пациента за одну или несколько фракций и характеризующийся резким спадом (градиентом) дозы на границе облучаемого объема [4].

Хотя радиочастотная абляция и криоабляция являются альтернативными вариантами локального лечения, САЛТ может быть предпочтительным подходом при лечении более крупных (до 5 см в диаметре), центрально расположенных опухолей с близким прилеганием к сосудам или мочеточнику, поскольку инвазивные методы местной абляции в указанной ситуации могут приводить к образованию стриктур, свищей и кровотечению [5]. Более того, поскольку САЛТ является неинвазивным методом лечения, то может иметь преимущества перед другими альтернативными местными методами лечения у пациентов с наличием противопоказаний к проведению оперативного лечения.

Безопасная реализация данной методики возможна при наличии соответствующего современного радиологического оборудования, вклю-

чая возможность изготовления фиксирующих устройств, предлучевой подготовки с использованием 4-D компьютерной томографии (КТ) для оценки смещения мишени во время дыхания или синхронизации с ним, а также специализированных стереотаксических линейных ускорителей электронов с возможностью проведения облучения с управлением по изображениям (стереоскопический рентгеновский контроль за позиционированием пациента/мишени или компьютерная томография в коническом пучке).

Цель настоящего исследования – оценка непосредственных и отдаленных результатов применения САЛТ у неоперируемых пациентов с локализованным раком почки.

## Материал и методы

В проспективное исследование включено 20 пациентов в возрасте от 60 до 80 лет (медиана возраста – лет 70), которым в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова в период 2018-2021 гг. была проведена САЛТ по поводу впервые выявленной опухоли почки. Критериями включения в исследования явились: рак почки I стадии, наличие противопоказаний к хирургическому лечению или отказ от хирургического лечения, а также высокий риск развития послеоперационных осложнений. В исследования включались пациенты с размером образований  $\leq 5$  см.

У шестерых пациентов диагноз почечно-клеточного рака был верифицирован гистологически после проведения трепан-биопсии образования под ультразвуковым контролем. У 14 пациентов верификация не выполнялась ввиду отсутствия технической возможности проведения биопсии (высокий риск повреждения прилегающих органов), в ука-

занных случаях диагноз новообразования устанавливался мультидисциплинарным консилиумом на основе типичной картины при КТ-ангиографии.

Предлучевая подготовка пациентов заключалась в изготовлении фиксирующего устройства в виде вакуумного матраца с применением пневмокомпрессии для уменьшения подвижности органов брюшной полости во время дыхания.

4-D КТ, совмещенная с КТ-ангиографией, проводилась на сканере DISCOVERY IQ (GE, США) с применением методики Real-time Position Management (RPM) system (Varian, США), заключающейся в получении серий синхронизированных по дыханию изображений, отражающих все фазы дыхательного цикла.

Клинический объем облучения (CTV) включал макроскопическую опухоль, определяемую на сгенерированной из 4-D изображений композитной серии, отражающей амплитуду движения опухоли во время дыхания (внутренний целевой объем [internal target volume, ITV]). Планируемый объем облучения (PTV) получали изометрическим расширением CTV на 3 мм (рис. 1).

Предписанная доза составила 48 Гр за 4 фракции, биологически эффективная доза  $BED_{\alpha/\beta 3 \text{ Гр}} = 240 \text{ Гр}$ ,  $BED_{\alpha/\beta 10 \text{ Гр}} = 105 \text{ Гр}$ .

Дозиметрическое планирование проводилось с помощью системы «ECLIPSE», ARIA (Varian Medical System, США) по методике VMAT с предписанием дозы на изоцентр согласно рекомендациям ICRU 62 (рис. 2) [4].

В соответствии с требованиями программы гарантии качества лучевой терапии во всех случаях выполнялась дозиметрическая верификация плана лечения. С этой целью создавался индивидуальный верификационный план, который затем проверялся на линейном ускорителе с использованием системы OCTAVIUS 4D (с последующим сравнением полученного объемного дозного распределения с запланированным). Для оценки совпадения дозных распределений применялся метод гамма-индексирования.

Реализация курса ЛТ проводилась на специализированном стереотаксическом линейном ускорителе электронов TrueBeam STx (Varian Medical Systems, США) с применением управления процессом ЛТ по изображениям (IGRT) (КТ в коническом пучке). Облучение осуществлялось с перерывом между фракциями в 48 часов.

Локальный контроль оценивался по данным КТ-ангиографии (в двух случаях МРТ-ангиографии ввиду наличия противопоказаний к введению рентгенконтрастных средств) 1 раз в 6 мес. Оценка эффекта проведенного лечения осуществлялась по системе критериев RECIST 1.1 по данным контрольных томографических исследований, выполненных не ранее, чем через 3 месяца после окончания лучевого лечения. Были использованы следующие критерии оценки эффекта: а) полный ответ – исчезновение очага; б) частичный ответ – регрессия очага на 30% и более; в) стабилизация – отсутствие динамики;

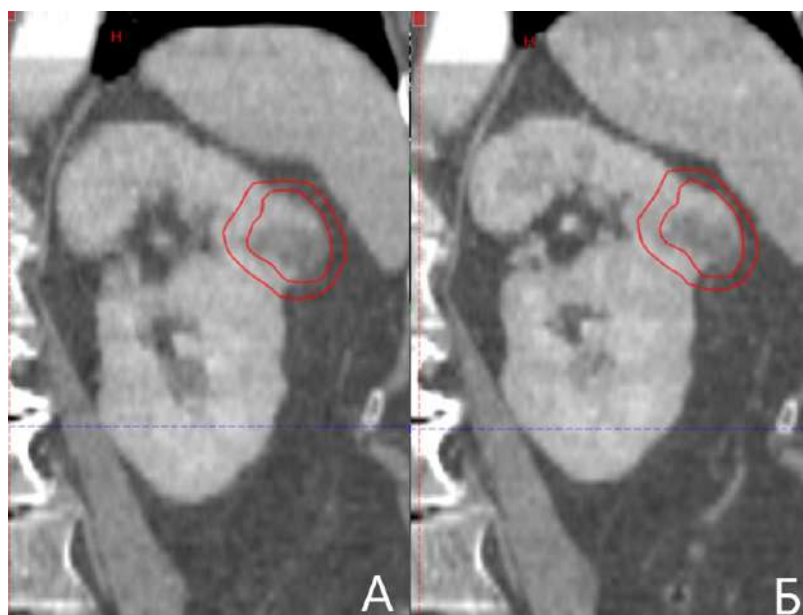


Рисунок 1 – Оконтурирование клинического и планируемого объемов облучения: А – фаза выдоха; Б – фаза вдоха



Рисунок 2 – Типичный план облучения по методике VMAT

г) прогрессирование – увеличение размеров очага на 20% и более. Критерием достижения локального контроля считали стабилизацию или частичный эффект.

Отдаленные результаты оценены по показателям выживаемости до локального прогрессирования, скорректированной и общей выживаемости.

## Результаты

Все пациенты завершили запланированный курс лечения, перерывы между фракциями сверх запланированных отсутствовали. У 6 из 20 (30%) пациентов отмечены явления острой гастроинтестинальной токсичности по классификации СТCAE 4.0 в виде тошноты I ст. выраженности у 5 пациентов (тошнота, потеря аппетита без изменений в приеме пищи) и рвоты у 1 пациента (рвота не более 2 раз в сутки). Указанные проявления у большинства пациентов развивались к окончанию курса лечения и купировались в течение 1-2 недель.

Общее число облученных первичных опухолей составило 23. У всех пациентов при первичном контроле был достигнут локальный контроль заболевания (у 1 в виде полной регрессии, у 16 в виде стабилизации заболевания, в 3 случаях – частичная регрессия опухоли).

На рисунке 3 приведен пример полной регрессии опухоли левой почки через 1,5 года по-

сле стереотаксического облучения.

Частота местного прогрессирования опухоли у пациентов с локализованным раком почки за проведенный период наблюдения (медиана наблюдения – 15 месяцев) составила 0%, 3-летняя ВЛП составила 100%. Вместе с тем, у 1 пациента имело место прогрессирование заболевания с развитием отдаленных метастазов, безметастатическая выживаемость составила 93,7%.

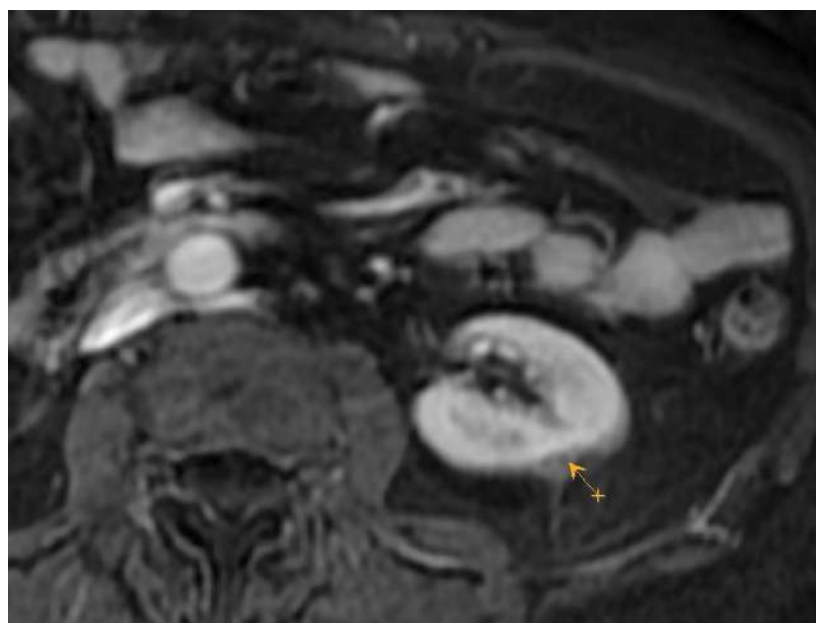
За период наблюдения, медиана которого составила 20,1 месяца, в группе первичных пациентов умерло 3 человека, все – от причин, не связанных с раком почки. 3-летняя скорректированная выживаемость составила 100%, общая выживаемость – 78,3%.

## Обсуждение

Традиционно ПКР считается нечувствительной к облучению опухолью, что подтверждается исследованиями *in vitro* и *in vivo*. Сравнение различных клеточных линий *in vitro* показало, что ПКР относится к числу наиболее радиорезистентных новообразований [6]. Поскольку известно, что клетки ПКР демонстрируют низкое соотношение  $a/b$  (что подтверждается результатами исследования клоногенной выживаемости клеточных линий RCC Caki-1 и A498, показавших соотношение  $a/b$  6,9 и 2,6 соответственно [7]), более высокие очаговые и суммарные дозы,



А



Б

Рисунок 3 – Картина полной регрессии опухоли при сроке наблюдения 1,5 года:  
А – Компьютерная томография до лечения; Б – Магнитно-резонансная томография после облучения

применяемые при гипофракционированной лучевой терапии (в том числе САЛТ), могут преодолеть внутреннюю радиорезистентность ПКР. При более высоких дозах облучения альтернативные механизмы гибели клеток ПКР, такие как церамид-индуцированный апоптоз, становятся преобладающими [8]. Апоптоз эндотелиальных клеток, основанный на церамидном пути, считается важным механизмом действия крупнофракционной лучевой терапии при опухолях с высокой васкуляризацией, к которым в том числе относится ПКР [8].

На молекулярном уровне секреторная форма кислой сфингомиелиназы перемещается во внеклеточную часть клеточной мембраны и превращает сфингомиелин в проапоптотический белок церамид посредством ферментативного гидролиза [9]. Тот факт, что кислая сфингомиелиназа, особенно ее секреторная форма, преимущественно экспрессируется в эндотелиальных клетках, объясняет высокую чувствительность эндотелия к церамид-индуцированному апоптозу [10]. Исследования *in vivo*, сравнивавшие линии мышей с инактивированной и интактной сфингомиели-

назой, показали, что в первом случае у мышей определялся повышенный порог индуцированного облучением эндотелиального апоптоза при проведении однократного облучения в дозе 20 Гр [11]. В клиническом плане важная роль сфингомиелиназы в отношении ответа опухоли после САЛТ была продемонстрирована в исследовании Sathishkumar S. et al. [12]: у 75% пациентов с частичным или полным ответом опухоли после САЛТ наблюдалось значительное повышение уровня сфингомиелиназы в сыворотке крови.

Учитывая высокую иммуногенность ПКР, индуцированная лучевой терапией иммуногенная гибель клеток может вызывать абскопальный эффект, приводящий к элиминации отдаленных метастазов. Имеется несколько сообщений о случаях абскопального эффекта при метастатическом ПКР после локальной лучевой терапии [13–17]. В небольшой серии случаев с 4 пациентами, опубликованной Wersäll P.J. et al., все пациенты, у которых наблюдался абскопальный эффект, жили более 5 лет, демонстрируя длительный противоопухолевый ответ [13]. Проводимое в настоящее время исследование II фазы направлено на изучение профиля безопасности и эффективности (общая выживаемость, время до местного прогрессирования, выживаемость без отдаленного прогрессирования) САЛТ и пембролизумаба при олигометастатическом ПКР (NCT02855203).

Согласно полученным нами результатам, стабилизация процесса была получена у 16 из 23 облученных опухолей (69,6%), полная и частичная регрессия достигнута соответственно у 1 и 3 пациентов, при этом случаев продолженного роста не отмечено. Результаты нашего исследования коррелируют с данными других работ. Так, по данным исследования M. Stachler [et al.], частота полных, частичных ответов и стабилизации процесса после проведения однофракционного радиохирургического лечения в дозе 25 Гр составила соответственно 20%, 57% и 23% при медиане наблюдения 28,1 месяца [18]. В исследовании McBride S.M. et al. [19] применена сходная с использованной нами схема фракционирования дозы (48 Гр за 3 фракции), при которой частота локального контроля в течение 12 месяцев составила 94% (полная регрессия в 7% случаев, частичная регрессия, стабилизация и продолжение роста – в 14%, 73% и 7%, соответственно), при этом не было отмечено случаев токсичности II и выше степени тяжести. В срок наблюдения, соответствовавший 36,7 месяца, было отмечено

всего 2 местных рецидива. Svedman C. et al. [20] применили САЛТ по схеме 30 Гр за 3 фракции у 7 пациентов с опухолями единственной почки, средний объем образований составил 42 мл (от 4 до 60 мл). Авторы отмечают удовлетворительные отдаленные результаты лечения (медиана наблюдения составила 54 месяца) – был выявлен только один местный рецидив, по поводу которого было выполнено повторное облучение, при этом только у двух пациентов (включая случай реоблучения) развилось умеренное снижение функции почек (повышение уровня креатинина на 25% выше нормы) при периоде наблюдения более 4 лет.

Основным ограничением данного исследования является небольшое число пациентов и относительно короткий период наблюдения (медиана – 15 месяцев), вместе с тем результаты демонстрируют возможность применения данного метода у пациентов, не подходящих для других методов локального лечения, что требует дальнейшего изучения в проспективном исследовании.

## Заключение

Разработанный и апробированный метод стереотаксической лучевой терапии при раке почки I ст. характеризуется удовлетворительными непосредственными и отдаленными результатами и может применяться у пациентов с наличием противопоказаний к хирургическому лечению или отказе от хирургического лечения, а также имеющих высокий риск развития послеоперационных осложнений.

**Источник финансирования:** Работа выполнена в рамках задания 03.07 «Разработать и внедрить метод лечения пациентов, страдающих первичным и метастатическим раком почки, с использованием стереотаксической лучевой терапии» Государственной научно-технической программы «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», подпрограмма «Злокачественные опухоли».

**Funding:** The research was performed within the frames of the task 03.07 “To elaborate and implement a method of treating patients suffering from primary and metastatic kidney cancer with the use of stereotaxic method” of the State Research Program (GPNI) “Scientific and technical quality assurance and accessibility of medical service” of the subprogram “Malignant tumors”.

## Литература

1. Percutaneous ablation or minimally invasive partial nephrectomy for cT1a renal masses? A propensity score-matched analysis / L. Bianchi [et al.] // *Int. J. Urol.* 2022 Mar. Vol. 29, N 3. P. 222–228. doi: 10.1111/iju.14758
2. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2020 Update / M. Roupřet [et al.] // *Eur. Urol.* 2021 Jan. Vol. 79, N 1. P. 62–79. doi: 10.1016/j.eururo.2020.05.042
3. Роль стереотаксической лучевой терапии при почечно-клеточном раке / П.Д. Демешко [и др.] // *Онкол. журн.* 2019. Т. 13, № 1. С. 110–116.
4. Stereotactic ablative radiation therapy for oligoprogressive renal cell carcinoma / J. E. Schoenhals [et al.] // *Adv. Radiat. Oncol.* 2021 May. Vol. 6, N 5. 100692. doi: 10.1016/j.adro.2021.100692
5. Stereotactic body radiotherapy for primary renal cell carcinoma and adrenal metastases / G. Kothari [et al.] // *Chin. Clin. Oncol.* 2017 Sep. Vol. 6, suppl. 2. P. S17. doi: 10.21037/cco.2017.06.30
6. Deschavanne, P. J. A review of human cell radiosensitivity in vitro / P. J. Deschavanne, B. Fertil // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996 Jan. Vol. 34, N 1. P. 251–266. doi: 10.1016/0360-3016(95)02029-2
7. Radiobiologic studies of radioimmunotherapy and external beam radiotherapy in Vitro and in Vivo in human renal cell carcinoma xenografts / S. Ning [et al.] // *Cancer.* 1997 Dec. Vol. 80, N 12, suppl. P. 2519–2528. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19971215)80:12+<2519::aid-cnrcr26>3.3.co;2-t
8. Radiotherapy for renal-cell carcinoma / G. De Meerleer [et al.] // *Lancet Oncol.* 2014 Apr. Vol. 15, N 4. P. e170–e177. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70569-2
9. Kolesnick, R. Radiation and ceramide-induced apoptosis / R. Kolesnick, Z. Fuks // *Oncogene.* 2003 Sep. Vol. 22, N 37. P. 5897–5906. doi: 10.1038/sj.onc.1206702
10. Human vascular endothelial cells are a rich and regulatable source of secretory sphingomyelinase. Implications for early atherogenesis and ceramide-mediated cell signaling / S. Marathe [et al.] // *J. Biol. Chem.* 1998 Feb. Vol. 273, N 7. P. 4081–4088. doi: 10.1074/jbc.273.7.4081
11. Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis / M. Garcia-Barros // *Science.* 2003 May. Vol. 300, N 5622. P. 1155–1159. doi: 10.1126/science.1082504
12. Elevated sphingomyelinase activity and ceramide concentration in serum of patients undergoing high dose spatially fractionated radiation treatment: implications for endothelial apoptosis / S. Sathishkumar [et al.] // *Cancer. Biol. Ther.* 2005 Sep. Vol. 4, N 9. P. 979–986. doi: 10.4161/cbt.4.9.1915
13. Regression of non-irradiated metastases after extracranial stereotactic radiotherapy in metastatic renal cell carcinoma / P. J. Wersall [et al.] // *Acta. Oncol.* 2006. Vol. 45, N 4. P. 493–497. doi: 10.1080/02841860600604611
14. The abscopal effect of radiation therapy / D. J. Craig [et al.] // *Future. Oncol.* 2021 May. Vol. 17, N 13. P. 1683–1694. doi: 10.2217/fon-2020-0994
15. The abscopal effect: a review of pre-clinical and clinical advances / J. R. Janopaul-Naylor [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* 2021 Oct. Vol. 22, N 20. 11061. doi: 10.3390/ijms222011061
16. The abscopal effect in the era of checkpoint inhibitors / O. Kodet [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* 2021 Jul. Vol. 22, N 13. 7204. doi: 10.3390/ijms22137204
17. Abscopal effect in the radio and immunotherapy / A. M. Pevzner [et al.] // *Radiat. Oncol. J.* 2021 Dec. Vol. 39, N 4. P. 247–253. doi: 10.3857/roj.2021.00115
18. Single fraction radiosurgery for the treatment of renal tumors / M. Staehler [et al.] // *J. Urol.* 2015 Mar. Vol. 193, N 3. P. 771–775. doi: 10.1016/j.juro.2014.08.044
19. McBride, S. M. A phase 1 dose-escalation study of robotic radiosurgery in inoperable primary renal cell carcinoma / S. M. McBride, A. A. Wagner, I. D. Kaplan // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013 Oct. Vol. 87, N 2, suppl. P. S84. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.06.218
20. A prospective phase II trial of using extracranial stereotactic radiotherapy in primary and metastatic renal cell carcinoma / C. Svedman [et al.] // *Acta. Oncol.* 2006. Vol. 45, N 7. P. 870–875. doi: 10.1080/02841860600954875

Поступила 13.04.2022 г.

Принята в печать 08.06.2022 г.

## References

1. Bianchi L, Chessa F, Piazza P, Ercolino A, Mottaran A, Recenti D, et al. Percutaneous ablation or minimally invasive partial nephrectomy for cT1a renal masses? A propensity score-matched analysis. *Int J Urol.* 2022 Mar;29(3):222–228. doi: 10.1111/iju.14758
2. Roupřet M, Babjuk M, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2020 Update. *Eur Urol.* 2021 Jan;79(1):62–79. doi: 10.1016/j.eururo.2020.05.042
3. Demeshko PD, Polyakov SL, Stepanovich EA, Shecherbachenyaga AG, Minailo II. The significance of stereotactic radiotherapy in renal-cell carcinoma. *Oncol Zhurn.* 2019;13(1):110–6. (In Russ.)
4. Schoenhals JE, Mohamad O, Christie A, Zhang Y, Li D, Singla N, et al. Stereotactic ablative radiation therapy for oligoprogressive renal cell carcinoma. *Adv Radiat Oncol.* 2021 May. 26;6(5):100692. doi: 10.1016/j.adro.2021.100692
5. Kothari G, Louie AV, Pryor D, Vela I, Lo SS, Teh BS, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary renal cell carcinoma and adrenal metastases. *Chin Clin Oncol.* 2017 Sep;6(Suppl 2):S17. doi: 10.21037/cco.2017.06.30
6. Deschavanne PJ, Fertil B. A review of human cell radiosensitivity in vitro. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996 Jan;34(1):251–66. doi: 10.1016/0360-3016(95)02029-2.
7. Ning S, Trisler K, Wessels BW, Knox SJ. Radiobiologic studies of radioimmunotherapy and external beam radiotherapy in Vitro and in Vivo in human renal cell carcinoma xenografts. *Cancer.* 1997 Dec;80(12 Suppl):2519–28. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19971215)80:12+<2519::aid-cnrcr26>3.3.co;2-t
8. De Meerleer G, Khoo V, Escudier B, Joniau S, Bossi A, Ost P, et al. Radiotherapy for renal-cell carcinoma. *Lancet Oncol.* 2014 Apr;15(4):e170–7. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70569-2
9. Kolesnick R, Fuks Z. Radiation and ceramide-induced

- apoptosis. *Oncogene*. 2003 Sep;22(33):5897-906. doi: 10.1038/sj.onc.1206702
10. Marathe S, Schissel SL, Yellin MJ, Beatini N, Mintzer R, Williams KJ, et al. Human vascular endothelial cells are a rich and regulatable source of secretory sphingomyelinase. Implications for early atherogenesis and ceramide-mediated cell signaling. *J Biol Chem*. 1998 Feb;273(7):4081-8. doi: 10.1074/jbc.273.7.4081
11. Garcia-Barros M, Paris F, Cordon-Cardo C, Lyden D, Rafii S, Haimovitz-Friedman A, et al. Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis. *Science*. 2003 May;300(5622):1155-9. doi: 10.1126/science.1082504
12. Sathishkumar S, Boyanovsky B, Karakashian AA, Rozenova K, Giltaiy NV, Kudrimoti M, et al. Elevated sphingomyelinase activity and ceramide concentration in serum of patients undergoing high dose spatially fractionated radiation treatment: implications for endothelial apoptosis. *Cancer Biol Ther*. 2005 Sep;4(9):979-86. doi: 10.4161/cbt.4.9.1915
13. Wersall PJ, Blomgren H, Pisa P, Lax I, Kalkner KM, Svedman C. Regression of non-irradiated metastases after extracranial stereotactic radiotherapy in metastatic renal cell carcinoma. *Acta Oncol*. 2006;45(4):493-7. doi: 10.1080/02841860600604611
14. Craig DJ, Nanavaty NS, Devanaboyina M, Stanbery L, Hamouda D, Edelman G, et al. The abscopal effect of radiation therapy. *Future Oncol*. 2021 May;17(13):1683-94. doi: 10.2217/fon-2020-0994
15. Janopaul-Naylor JR, Shen Y, Qian DC, Buchwald ZS. The abscopal effect: a review of pre-clinical and clinical advances. *Int J Mol Sci*. 2021 Oct;22(20):11061. doi: 10.3390/ijms222011061
16. Kodet O, Němejcova K, Strnadová K, Havlíková A, Dundr P, Krajsová I, et al. The abscopal effect in the era of checkpoint inhibitors. *Int J Mol Sci*. 2021 Jul;22(13):7204. doi: 10.3390/ijms22137204
17. Pevzner AM, Tsyganov MM, Ibragimova MK, Litvyakov NV. Abscopal effect in the radio and immunotherapy. *Radiat Oncol J*. 2021 Dec;39(4):247-53. doi: 10.3857/roj.2021.00115
18. Staehler M, Bader M, Schlenker B, Casuscelli J, Karl A, Roosen A, et al. Single fraction radiosurgery for the treatment of renal tumors. *J Urol*. 2015 Mar;193(3):771-5. doi: 10.1016/j.juro.2014.08.044
19. McBride SM, Wagner AA, Kaplan ID. A phase 1 dose-escalation study of robotic radiosurgery in inoperable primary renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Oct;87(2 Suppl):S84. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.06.218
20. Svedman C, Sandström P, Pisa P, Blomgren H, Lax I, Kalkner KM, et al. A prospective phase II trial of using extracranial stereotactic radiotherapy in primary and metastatic renal cell carcinoma. *Acta Oncol*. 2006;45(7):870-5. doi: 10.1080/02841860600954875

Submitted 13.04.2022

Accepted 08.06.2022

#### Сведения об авторах:

П.Д. Демешко – д.м.н., доцент, главный научный сотрудник лаборатории лучевой терапии, РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, <https://orcid.org/0000-0001-8629-2830>

E-mail: pdemeshko@icloud.com – Демешко Павел Дмитриевич

#### Information about authors:

P.D. Dziameshka – Doctor of Medical Sciences, associate professor, chief researcher of the laboratory of radiation therapy, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, <https://orcid.org/0000-0001-8629-2830>

E-mail: pdemeshko@icloud.com – Pavel D. Dziameshka

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.3.94>

## **Применение фитогеля с настойкой листьев ольхи черной при экспериментальном гингивите**

**О.В. Мушкина, Н.Г. Кравцова-Кухмар, Н.С. Гурина, Н.В. Шаковец, Т.В. Кидясова**

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №3. – С. 94-101.

## **The use of phytozel with tincture of black alder leaves in experimental gingivitis**

**O.V. Mushkina, N.G. Krautsova-Kukhmar, N.S. Gurina, N.V. Shakavets, T.V. Kidyasova**

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2022;21(3):94-101.

---

### **Резюме.**

Цель работы – определить динамику клинических и цитологических показателей слизистой оболочки десны при лечении экспериментального гингивита фитопрепаратом на основе настойки листьев ольхи черной.

Материал и методы. Оценку эффективности фитогеля, содержащего настойку листьев ольхи черной, проводили на модели экспериментального гингивита, вызванного у крыс линии Wistar путем введения в подслизистый слой десны 0,2 мл препарата «Виπραксин» (водный раствор яда гадюки). Фитогель и препарат сравнения Метрогил Дента наносили 1 или 2 раза в сутки с интервалом 8 часов в течение 2 (4) дней в соответствующих группах.

Результаты и заключение. Изучена эффективность фитогеля со спиртовым извлечением из листьев ольхи черной при экспериментальном гингивите в зависимости от частоты применения и длительности лечения.

Установлено, что двукратное использование фитогеля, содержащего настойку листьев ольхи черной, в течение 4 дней при экспериментальном гингивите приводит к исчезновению клинических симптомов и полному восстановлению структуры десны. При аналогичной схеме применения геля Метрогил Дента клинические симптомы исчезают, отмечается восстановление базального слоя слизистой десны, однако сохраняется гистологический признак воспаления – внутриклеточный отёк эпителия шиповатого слоя, что говорит о высокой эффективности разработанного растительного препарата при экспериментальном гингивите.

*Ключевые слова: гингивит, фитогель, ольха черная, воспаление, гистологическое исследование.*

### **Abstract.**

Objectives. To determine the dynamics of clinical and cytological parameters of the gingival mucosa in the treatment of experimental gingivitis with a phytopreparation based on black alder leaves tincture.

Material and methods. The effectiveness of phytozel containing black alder leaves tincture was evaluated on the model of experimental gingivitis caused in Wistar rats by injecting 0.2 ml of Vipraksin (an aqueous solution of the viper's venom) into the submucosal layer of the gum. Phytozel and the comparison drug Metrogil Denta were applied 1 or 2 times a day with an interval of 8 hours during 2 (4) days in the corresponding groups.

Results and conclusion. The effectiveness of phytozel with alcohol extraction from the leaves of black alder in experimental gingivitis has been studied, depending on the frequency of use and duration of treatment.

It has been found out that the double use of phytozel containing black alder leaves tincture during 4 days in experimental gingivitis leads to the disappearance of clinical symptoms and complete restoration of the gum structure. With a similar scheme of using Metrogil Denta gel, clinical symptoms disappear, the basal layer of the gingival mucosa is restored, but the histological sign of an inflammation – intracellular edema of the epithelium of the spinous layer remains, which indicates the high effectiveness of the developed herbal preparation in experimental gingivitis.

*Keywords: gingivitis, phytozel, black alder, inflammation, histological examination.*

## Введение

Болезни пародонта широко распространены во всем мире и, в соответствии с данными ВОЗ, встречаются в детском и юношеском возрасте в 30-80% случаев, у взрослых – в 64-98% случаев [1, 2].

Гингивит – воспаление десны, обусловленное неблагоприятным воздействием местных и общих факторов и протекающее без нарушения целостности зубодесневого прикрепления. Основные симптомы гингивита – кровоточивость десен, гиперемия и отек мягких тканей [3].

Лечение данной патологии направлено на нормализацию сосудисто-тканевой проницаемости, ингибирование лизосомальных ферментов, снижение активности гистамина, кининов, простагландинов; улучшение обменных процессов; снижение гипоксии и свободнорадикального окисления; цитостатическое действие, стимуляцию секреции эндогенных глюкокортикоидов. Терапия гингивита включает в себя: профессиональное удаление зубных отложений, химиотерапию зубного налета, местное применение антибактериальных, противовоспалительных лекарственных средств и антиоксидантов [3].

В последние годы в стоматологической практике все чаще в терапии различных патологий, в том числе и гингивита, используют лекарственные средства растительного происхождения [3-7].

Фитопрепараты, содержащие в своем составе комплекс различных по химической структуре биологически активных веществ, обладают широким спектром фармакологической активности. Листья ольхи черной богаты дубильными веществами, флавоноидами, фенолкарбоновыми кислотами. Водные и спиртовые извлечения листьев ольхи черной оказывают антимикробное, ранозаживляющее, противовоспалительное и антиоксидантное действие [8-11]. При этом фитопрепараты не нарушают собственный микробиом полости рта в отличие от ряда синтетических лекарств.

Цель работы – определить динамику клинических и цитологических показателей слизистой оболочки десны при лечении экспериментального гингивита фитопрепаратом на основе настоя листьев ольхи черной.

## Материал и методы

При проведении экспериментального исследования соблюдались принципы биоэтики в соответствии со следующими регламентирующими

документами: «Международные рекомендации (этический кодекс) по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» [13], «Европейская конвенция по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях» [12], «Правила работы с экспериментальными животными» (утверждены Ученым советом МГМИ от 24.04.1996) [14], «Надлежащая лабораторная практика» [15]. Перед проведением эксперимента протокол исследования был утвержден на заседании этической комиссии УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Для изготовления фитогеля предварительно была получена настойка листьев ольхи черной (*Alnus glutinosa* L.). Экстракцию из порошка листьев *Alnus glutinosa* проводили при комнатной температуре 30% спиртом этиловым в соотношении 1:5 (с учетом коэффициента поглощения экстрагента) в течение 7 дней, ежедневно перемешивая в течение 15-ти минут. Затем фильтровали через фильтровальную бумагу.

Для изготовления геля, содержащего настойку, в качестве гелеобразователя использовали Tylopur (гидроксипропилметилцеллюлоза). В широкогорлую посуду вносили 97,0 г настойки и прибавляли 3,0 г тилопура. Через двойной слой марли просеивали и медленно насаивали, при постоянном и интенсивном перемешивании для обеспечения равномерного гелеобразования.

Для проведения эксперимента были отобраны 70 самцов белой крысы линии Wistar в возрасте 3 месяцев, находящихся на стандартном рационе питания. Они были случайным образом разделены на 10 групп (табл.).

Животным всех групп в 1 день эксперимента моделировали гингивит путем введения в подслизистый слой десны в область центральных резцов 0,2 мл препарата «Випраксин» (водный раствор яда гадюки). Появление клинических признаков экспериментального гингивита наблюдалось на 5 сутки от начала эксперимента [16]. Начиная с 6 суток всем животным (кроме контрольных групп 3 А и 3В) начинали обработку десен лекарственными средствами в соответствии с планом эксперимента (табл.). Гели наносили тонким слоем на область воспаления.

Животные 1А-5А групп выводились из эксперимента на 8 сутки, животные 1В-5В групп – на 10 сутки.

После выведения из эксперимента проводился забор биопсии для проведения гистоло-

Таблица – Группы экспериментальных животных и условия эксперимента

| Группа животных (n=7)                                  | Препарат и частота его нанесения на десну в сутки | Длительность применения препаратов (в днях) |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 1А                                                     | 1 р фитогель с настойкой                          | 2 дня                                       |
| 2 А                                                    | 1 р Метрогил Дента                                | 2 дня                                       |
| 3 А (контрольная группа)<br>Экспериментальный гингивит | –                                                 | –                                           |
| 4 А                                                    | 2 р фитогель с настойкой (9.00 и 17.00)           | 2 дня                                       |
| 5 А                                                    | 2 р Метрогил Дента (9.00 и 17.00)                 | 2 дня                                       |
| 1 В                                                    | 1 р фитогель с настойкой                          | 4 дня                                       |
| 2 В                                                    | 1 р Метрогил Дента                                | 4 дня                                       |
| 3 В (контрольная группа)<br>Экспериментальный гингивит | –                                                 | –                                           |
| 4 В                                                    | 2 р фитогель с настойкой (8.00 и 15.00)           | 4 дня                                       |
| 5В                                                     | 2 р Метрогил Дента (8.00 и 15.00)                 | 4 дня                                       |

гического исследования. Для этого иссекались ткани десны в области нижнего резца справа размером 1,0×1,0 см. Материал фиксировали в 10% нейтральном растворе формалина, после чего заливали в парафин. Срезы толщиной 5-6 микрон окрашивали эозином и гематоксилином. Микропрепараты исследовались с помощью микроскопа «Ломо», микрофотографии изготавливались с использованием цифровой камеры «Levenhuk».

## Результаты и обсуждение

В ходе исследования установлено, что при использовании лекарственных препаратов (фитогеля и Метрогил Дента) в течение 2 дней и однократном нанесении на десну в сутки (группа 1А и 2А) клинические признаки воспаления уменьшались в обеих группах, сохранялась лишь незначительная гиперемия десневого края центральных резцов без признаков кровоточивости.

В гистологических препаратах десны в группе 1А (рис. 1) и группе 2А (рис. 2) наблюдалось восстановление соединительнотканного слоя, при этом сохранялись структурные изменения эпителиоцитов базального слоя, при этом в группе 2А количество таких клеток было больше. Также в этой группе отмечалась дезинтеграция клеток шиповатого и зернистого слоёв. В обеих группах определялось уменьшение сложенности сосочков поверхностного слоя собственной пластинки слизистой оболочки (СПСО), которая оставалась отёчной, инфильтрованной единичными лимфоцитами, тучными и плазматическими клетками. В группе 1А наблюдались единичные участки разволокнения и фрагментации волокнистых структур, в то время как в группе

2А количество таких изменений было выше. В обеих группах сохранялось полнокровие сосудов соединительной ткани.

В контрольной группе 3А, где лечение не проводилось, сохранялись как клинические, так и гистологические признаки воспаления. Визуально определялось покраснение и отечность десневого края, десневого сосочка, незначительная сложенность контура, при дотрагивании наблюдалась кровоточивость. В гистологических препаратах десны определялся внутриклеточный отёк шиповатого слоя, ядра клеток были сдвинуты на пери-

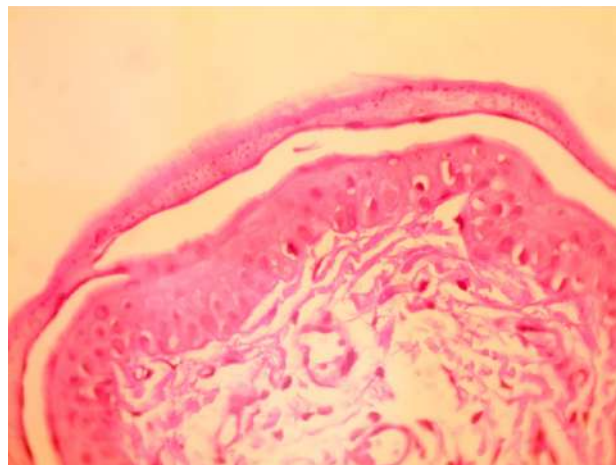


Рисунок 1 – Слизистая оболочка десны крысы (группа 1А) на 8-ые сутки после начала эксперимента (группа 1А). Везикуляция цитоплазмы базальных эпителиоцитов. Дезинтеграция клеток шиповатого и зернистого слоёв эпителия. Внутриклеточный очаговый отёк шиповатого слоя эпителия. Венозное полнокровие. Микрофотография гистологического препарата. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув. х 400

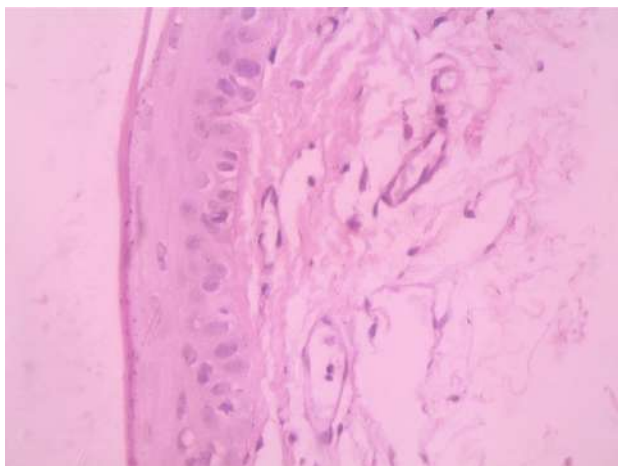


Рисунок 2 – Слизистая оболочка десны крысы (группа 2 А) на 8-ые сутки после начала эксперимента. Везикуляция цитоплазмы базальных эпителиоцитов. Дезинтеграция клеток шиповатого и зернистого слоёв эпителия. Отёк и инфильтрация клетками лимфоцитарного ряда. Полнокровие сосудов. Микрофотография гистологического препарата. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув. х 400

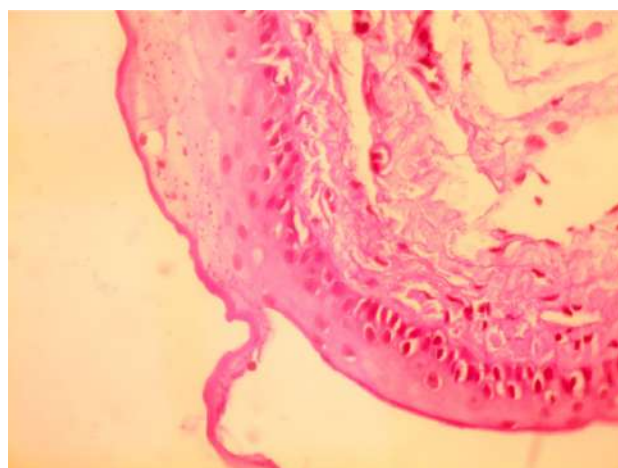


Рисунок 3 – Слизистая оболочка десны крысы (группа 3А) на 8-ые сутки после начала эксперимента. Сглаженность сосочков СПСО. Отёк и инфильтрация клетками лимфоцитарного ряда. Разволокнение волокнистых структур. Микрофотография гистологического препарата. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув. х 400

ферию, наблюдалась выраженная сглаженность сосочков поверхностного слоя СПСО, отёк, значительная инфильтрация клетками лимфоцитарного ряда. Отмечались участки разволокнения и фрагментации волокнистых структур, многочисленное полнокровие кровеносных сосудов.

Применение 2 раза в сутки в течение 2 дней фитогеля (группа 4А) и геля Метрогил Дента (группа 5А) приводило к исчезновению клинических признаков воспаления, однако в гистологических препаратах признаки воспаления сохранялись (рис. 4 и 5). В группе 4А отмечалось восстановление базального слоя, но наблюдалась дезинтеграция клеток. Определялось восстановление соединительнотканной структуры, организация волокнистых структур, с сохранением ее инфильтрации и полнокровием сосудов. В группе 5А восстановление базального слоя не отличалось от группы 4А, однако в соединительнотканном слое отмечалась значительная дезинтеграция волокон с клеточной инфильтрацией и полнокровием сосудов.

В группах животных (1В-2В и 4В-5В), у которых использовали лекарственные препараты на протяжении 4 дней, наблюдалось отсутствие клинических признаков воспаления: десна имела нежно-розовое окрашивание, без нарушения

формы и контура, кровоточивость отсутствовала.

На гистологических препаратах группы 1В (рис. 6) наблюдалось восстановление всех слоев тканей. Клетки базального слоя имели правильную форму, однако встречалась их единичная вакуолизация. В СПСО также отмечалась регенерация структуры ткани, но при этом сохранялся отек и инфильтрация тканей с незначительным полнокровием сосудов (рис. 6).

В группе 2В также определялось восстановление тканей, однако сохранялось легкое воспаление с сохранением незначительной дезинтеграции и вакуолизации клеток базального слоя, а также незначительным отеком соединительнотканного слоя с множественной инфильтрацией и полнокровием сосудов (рис. 7).

При визуальном осмотре десны крыс группы 3В отмечалось незначительное покраснение десневого края и сглаженность его контура, кровоточивость отсутствовала. В гистологических препаратах сохранялись все признаки воспалительного процесса: изменения эпителиоцитов базального слоя, дезинтеграция клеток шиповатого и зернистого слоёв. Определялась сглаженность сосочков поверхностного слоя СПСО, отёк и инфильтрация клетками лимфоцитарного ряда. Встречались разволокнения и фрагментации во-

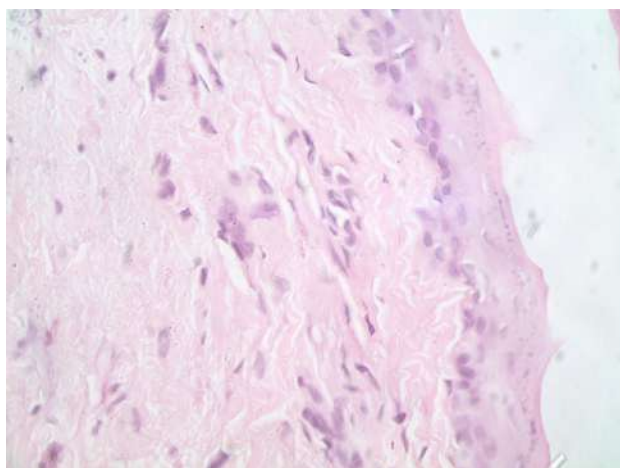


Рисунок 4 – Слизистая оболочка десны крысы (группа 4А) на 8-ые сутки после начала эксперимента. Дезинтеграция клеток шиповатого и зернистого слоёв эпителия. Венозное полнокровие. Клеточная инфильтрация СПСО. Микрофотография гистологического препарата. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув. х 400

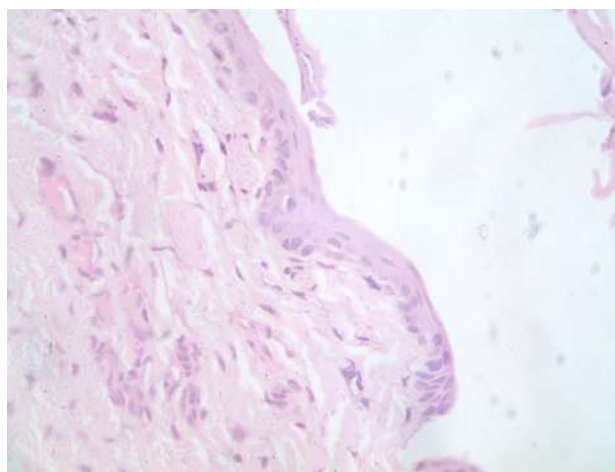


Рисунок 5 – Слизистая оболочка десны крысы (группа 5А) на 8-ые сутки после начала эксперимента. Дезинтеграция клеток шиповатого и зернистого слоёв эпителия. Отёк и инфильтрация клетками лимфоцитарного ряда. Полнокровие сосудов. Микрофотография гистологического препарата. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув. х 400

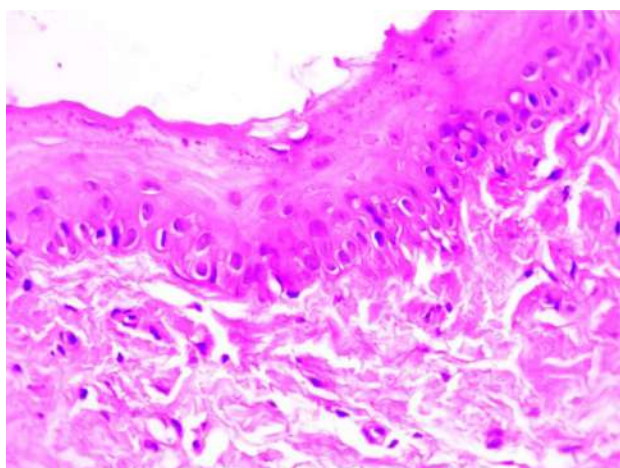


Рисунок 6 – Слизистая оболочка десны крысы (группа 1В) на 10-ые сутки после начала эксперимента. Базальный слой представлен клетками в виде «частокола». Везикуляция цитоплазмы базальных эпителиоцитов. Отек и инфильтрация клетками лимфоцитарного ряда. Микрофотография гистологического препарата. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув. х 400

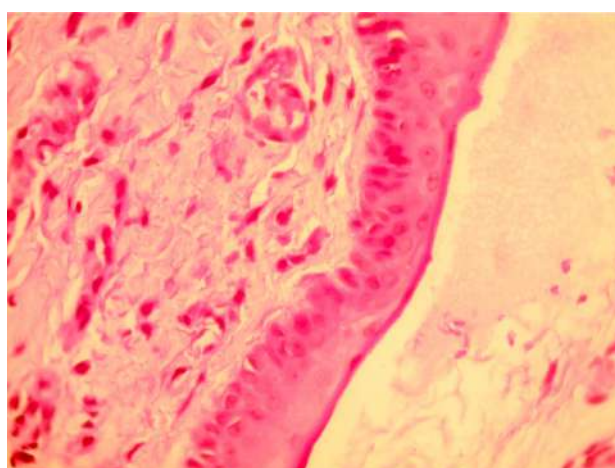


Рисунок 7 – Слизистая оболочка десны крысы (группа 2В) на 10-ые сутки после начала эксперимента. Везикуляция цитоплазмы базальных эпителиоцитов. Отёк и инфильтрация клетками лимфоцитарного ряда. Полнокровие сосудов. Незначительное разволокнение волокнистых структур. Микрофотография гистологического препарата. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув. х 400

локнистых структур с полнокровием многочисленных сосудов соединительной ткани (рис. 8).

В гистологических препаратах десны животных группы 4В наблюдалось полное восстановление структуры десны. Базальный слой представлял собой ряды низких клеток, местами расположенных в виде «частокола». Клетки ши-

поватого слоя были расположены неравномерно, отек эпителия отсутствовал. СПСО полностью восстановилась и представляла собой волокнистую соединительную ткань с большим количеством коллагеновых и эластических волокон. Сохранялось полнокровие единичных сосудов и незначительная инфильтрация тканей (рис. 9).

Таким образом, отличия гистологических препаратов данной группы и контрольной группы 3В подтверждают эффективность фитогеля с настоек листьев ольхи черной при двукратном нанесении на десну в сутки в течение 4 дней.

В группе 5В отмечалось восстановление базального слоя, но сохранялся внутриклеточный

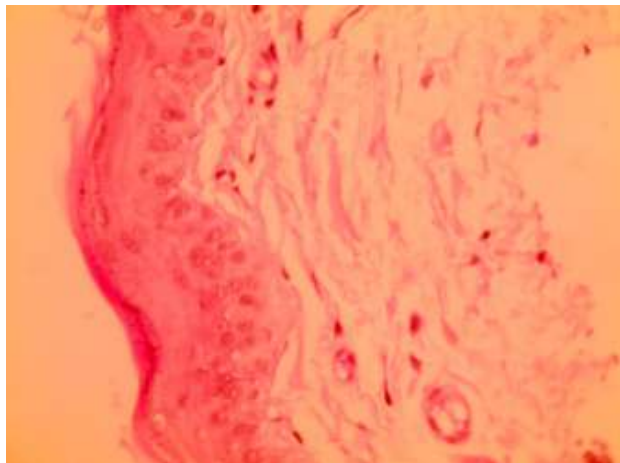


Рисунок 8 – Слизистая оболочка десны крысы (группа 3В) на 10-ые сутки после начала эксперимента. Дезинтеграция клеток шиповатого слоя. Сглаженность сосочков СПСО. Отёк и инфильтрация клетками лимфоцитарного ряда. Фрагментация волокнистых структур. Микрофотография гистологического препарата. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув. х 400

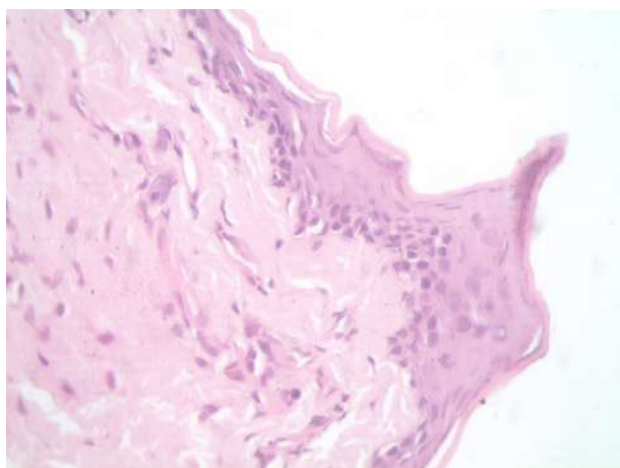


Рисунок 9 – Слизистая оболочка десны крысы (группа 4В) на 10-ые сутки после начала эксперимента. Базальный слой представлен клетками в виде «частокола». СПСО слизистой преимущественно широкие и низкие. Инфильтрация клетками лимфоцитарного ряда. Микрофотография гистологического препарата. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув. х 400

отёк эпителия шиповатого слоя. В СПСО определялось восстановление соединительнотканых сосочков, но определялся отек и венозное полнокровие, клетки эндотелия были округлой формы, набухшие. Наблюдалась клеточная инфильтрация единичными клетками и разволокнение волокнистых структур (рис. 10).

Отличие гистологических препаратов группы 5В и 4 В подтверждает, что применение фитогеля с настоек листьев ольхи черной 2 раза в сутки в течение 4 дней более эффективно, чем использование геля Метрогил Дента 2 раза в сутки 4 дня.

### Заключение

Изучена динамика цитологических и клинических показателей слизистой оболочки десны при лечении экспериментального гингивита гелем на основе настойки листьев ольхи черной с применением различных режимов дозирования и сроков лечения.

Установлено, что двукратное использование фитогеля, содержащего настойку листьев ольхи черной, в течение 4 дней при экспериментальном гингивите приводит к исчезновению клинических симптомов и полному восстановлению структуры десны. При двукратном ежедневном нанесении геля Метрогил Дента в течение 4 дней отмечается восстановление базального слоя сли-

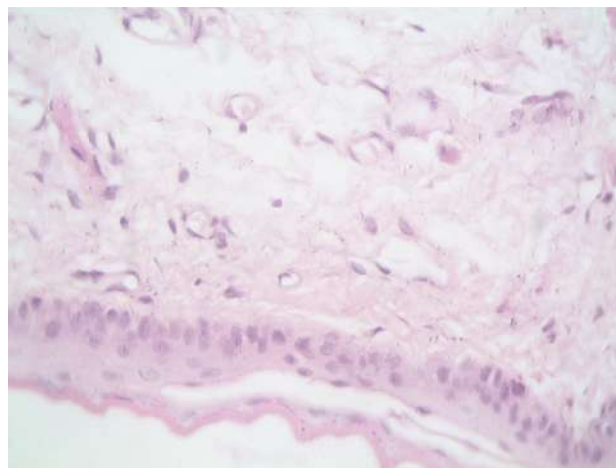


Рисунок 10 – Слизистая оболочка десны крысы (группа 5В) на 10-ые сутки после начала эксперимента. Отёк и инфильтрация клетками лимфоцитарного ряда СПСО. Полнокровие сосудов. Незначительное разволокнение волокнистых структур. Микрофотография гистологического препарата. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув. х 400.

зистой десны, однако сохраняется гистологический признак воспаления – внутриклеточный отёк эпителия шиповатого слоя, что говорит о высокой эффективности разработанного растительного препарата при экспериментальном гингивите.

Для лечения экспериментального гингивита может быть использован фитогель на основе спиртового извлечения из листьев ольхи черной путем нанесения на слизистую десны 2 раза в сутки в течение 4 дней.

## Литература

1. Maternal periodontal disease is associated with an increased risk for preeclampsia / K. Boggess [et al.] // *Obstet. Gynecol.* 2003 Feb. Vol. 101, № 2. P. 227–231.
2. Современные аспекты этиологии и патогенеза заболеваний пародонта / Е. И. Фукс [и др.] // *Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И. П. Павлова.* 2013. № 3. С. 153–160. doi: 10.17816/PAVLOVJ20133153-160
3. Терапевтическая стоматология детского возраста : учебник / Т. Н. Терехова [и др.] ; под ред. Т. Н. Тереховой. 2-е изд., испр. и доп. Минск : Новое знание, 2021. 551 с.
4. Бирюкова, Ю. А. Лабораторная оценка эффективности использования фитопрепарата при лечении гипертрофического гингивита / Ю. А. Бирюкова, Л. Б. Филимонова, О. А. Гализина // *Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И. П. Павлова.* 2014. № 3. С. 139–142.
5. Разработка и изучение действия фитокомплекса для лечения воспалительных заболеваний пародонта / С. В. Аверьянов [и др.] // *Стоматология.* 2016. Т. 95, № 6-2. С. 25.
6. Оценка эффективности применения эфирных масел в сочетании с бентонитовой глиной для лечения легкой степени тяжести хронического катарального гингивита у детей пубертатного возраста / Ж. А. Довбня [и др.] // *Крым. терапевт. журн.* 2016. № 3. С. 16–19.
7. Оценка лабораторной эффективности применения комплексного фитопрепарата при лечении хронических форм кандидоза слизистой оболочки рта / Г. С. Межевская [и др.] // *Материалы ежегодной научной конференции университета / под общ. ред. проф. В. А. Кирюшина.* Рязань, 2012. С. 153–155.
8. Мушкина, О. В. Антимикробная активность биологически активных веществ из листьев ольхи черной / О. В. Мушкина, Д. М. Петрович // *Актуальные вопросы современной медицины и фармации : материалы 59-й итоговой науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых, 26-27 апр. 2007 г. / М-во здравоохранения Республики Беларусь, УО «Витебский гос. ордена Дружбы народов мед. ун-т» ; [редкол.: А. П. Солодков (председатель) и др.]. Витебск : ВГМУ, 2007. С. 218–220.*
9. Antimicrobial activity of some *Alnus* species / Ç. Altinyay [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2015 Dec. Vol. 19, N 23. P. 4671–4674.
10. Мушкина, О. В. Влияние экстрактов из листьев ольхи серой и ольхи черной на биохимические показатели крови при генерализованном воспалении / О. В. Мушкина, С. А. Гурин // *Вестн. ВГУ.* 2010. № 5. С. 45–48. doi: 10.1.3.105:8081/handle/123456789/5434
11. Mushkina, V. Effect of wound healing in gels containing tinctures of *Alnus glutinosa* (L) leaves / V. Mushkina // *Clin. Phytosci.* 2021 Jul. Vol. 62, N 7. doi: 10.1186/s40816-021-00299-9
12. Международные рекомендации (этический кодекс) по проведению медико-биологических исследований с использованием животных [Электронный ресурс]. Женева, 1985. Режим доступа: <https://studfile.net/preview/6330457/page:39/>. Дата доступа: 01.06.2022.
13. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes. Strasbourg, 18.03.1986 [Electronic resource]. Mode of access: <https://rm.coe.int/168007a67b>. Date of access: 01.06.2022.
14. Денисов, С. Д. Требования к научному эксперименту с использованием животных / С. Д. Денисов, Т. С. Морозкина // *Здравоохранение.* 2001. № 4. С. 40–41.
15. Надлежащая лабораторная практика = Надлежащая лабораторная практика : техн. кодекс установившейся практики. Изд. офиц. Минск : М-во здравоохранения Респ. Беларусь, 2008. 34 с.
16. Способ моделирования экспериментального гингивита у лабораторного животного : пат. 23291 Респ. Беларусь : МПК G 09B 23/26 / Н. Г. Кравцова-Кухмар, Н. В. Шаковец, О. В. Мушкина ; заявитель и патентообладатель Н. Г. Кравцова-Кухмар, Н. В. Шаковец, О. В. Мушкина. № 20190277 ; заявл. 26.09.19 ; опубл. 30.12.20.

Поступила 10.03.2022 г.

Принята в печать 08.06.2022 г.

## References

1. Boggess KA, Lieff S, Murtha AP, Moss K, Beck J, Offenbacher S. Maternal periodontal disease is associated with an increased risk for preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2003 Feb;101(2):227-31. doi: 10.1016/s0029-7844(02)02314-1
2. Fuks EI, Kareva IuA, Galizina OA, Tabolina ES. Current aspects of the etiology and pathogenesis of periodontal disease. *Ros Med-Biol Vestn im akad IP Pavlova.* 2013;(3):153-60. (In Russ.). doi: 10.17816/PAVLOVJ20133153-160.
3. Terekhova TN, Belaia TG, Belik LP, Borovaia ML, Burak ZhM, Gorbacheva KA, i dr; Terekhova TN, eds. *Pediatric Therapeutic Dentistry: uchebnik. 2-e eds, ispr i dop.* Minsk, RB: Novoe znanie; 2021. 551 p. (In Russ.)
4. Biriukova IuA, Filimonova LB, Galizina OA. Laboratory evaluation of the effectiveness of phytopreparation in the treatment of hypertrophic gingivitis. *Ros Med-Biol Vestn im akad IP Pavlova.* 2014;(3):139-42. (In Russ.)
5. Averianov SV, Pupykina KA, Pupykina EV, Garaeva KL, Isaeva AI. Development and study of phytocomplex for the treatment of inflammatory periodontal diseases. *Stomatologiya.* 2016;9(6):25. (In Russ.)

6. Dovbnia ZhA, Romanenko IG, Golovskaia GG, Poleschchuk OIu, Dovbnia VV. Evaluation of the effectiveness of essential oils in combination with bentonite clay for the treatment of mild chronic catarrhal gingivitis in children of pubertal age. Krym Terapevt Zhurn. 2016;(3):16-9. (In Russ.)
7. Mezhevichina GS, Darmograi VN, Morozova SI, Guskov AV. Evaluation of laboratory efficacy of a complex phytopreparation in the treatment of chronic oral candidiasis. Paper presented at: Materialy ezhegodnoi nauchnoi konferentsii universiteta; 2012; Ryazan, RF. Available at: <https://rzgmu.ru/images/files/3/66.pdf>. Accessed June 01, 2022. (In Russ.)
8. Mushkina OV, Petrovich DM. Antimicrobial activity of biologically active substances from black alder leaves. Paper presented at: Aktual'nye voprosy sovremennoi meditsiny i farmatsii: materialy 59-i itogovoi nauch-prakt konf studentov i molodykh uchenykh; April 26-27, 2007; Vitebsk, RB. Available at: <https://elib.vsmu.by/handle/123/11002>. Accessed June 01, 2022. (In Russ.)
9. Altunay C, Eryilmaz M, Yazgan AN, Yilmaz BS, Altun ML. Antimicrobial activity of some Alnus species. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2015 Dec;19(23):4671-4.
10. Mushkina OV, Gurin SA. Effect of gray and black alder leaf extracts on biochemical blood parameters in generalized inflammation. Vestn VGU. 2010;(5):45-8. (In Russ.). doi: 10.1.3.105:8081/handle/123456789/5434.
11. Mushkina V. Effect of wound healing in gels containing tinctures of Alnus glutinosa (L) leaves. Clin Phytosci. 2021 Jul;62(7). doi: 10.1186/s40816-021-00299-9
12. Mezhdunarodnye rekomendatsii (eticheskii kodeks) po provedeniyu mediko-biologicheskikh issledovaniy s ispol'zovaniem zhivotnykh. Geneva, Switzerland; 1985. Available from: <https://studfile.net/preview/6330457/page:39/>. [Accessed 01th June 2022]. (In Russ.)
13. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes. Strasbourg, 18.03.1986. Available from: <https://rm.coe.int/168007a67b>. [Accessed 01th June 2022].
14. Denisov SD, Morozkina TS. Requirements for a scientific experiment using animals. Zdravookhranenie. Data dostupa. 2001;(4):40-1. (In Russ.)
15. Good Laboratory Practice: tekhn. kodeks ustanovivsheisya praktiki. Izd ofits. Minsk, RB: M-vo zdravookhraniya Resp Belarus'; 2008. 34 p. (In Russ.)
16. Kravtsova-Kukhmar NG, Shakovets NV, Mushkina OV, inventors; Kravtsova-Kukhmar NG, Shakovets NV, Mushkina OV, assignee. A method for simulating experimental gingivitis in a laboratory animal. Republic of Belarus patent 20190277. December 30, 2020. (In Russ.)

Submitted 10.03.2022

Accepted 08.06.2022

#### Сведения об авторах:

О.В. Мушкина – к.ф.н., доцент, зав. кафедрой организации фармации, Белорусский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-3397-1220>

E-mail: Olga7081@tut.by – Мушкина Ольга Владимировна

Н.Г. Кравцова-Кухмар – ассистент кафедры стоматологии детского возраста, Белорусский государственный медицинский университет

Н.С. Гурина – д.б.н., профессор, декан фармацевтического факультета, Белорусский государственный медицинский университет

Н.В. Шаковец – д.м.н., профессор, зав. кафедрой стоматологии детского возраста, Белорусский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-8811-9545>

Т.В. Кидясова – ассистент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, Белорусский государственный медицинский университет

#### Information about authors:

O.V. Mushkina – Candidate of Pharmaceutical Sciences, associate professor, head of the Chair of Organization of Pharmacy, Belarusian State Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-3397-1220>

E-mail: Olga7081@tut.by – Olga V. Mushkina

N.G. Krautsova-Kukhmar – lecturer of the Chair of Pediatric Dentistry, Belarusian State Medical University

N.S. Gurina – Doctor of Biological Sciences, professor, dean of the pharmaceutical faculty, Belarusian State Medical University

N.V. Shakavets – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Pediatric Dentistry, Belarusian State Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-8811-9545>

T.V. Kidyasova – lecturer of the Chair of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Belarusian State Medical University

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.3.102>

## Лечение остеомиелита пяточной кости с применением аутомиело-фибринозно-тромбоцитарного сгустка

В.П. Булавкин<sup>1</sup>, С.Д. Федянин<sup>1</sup>, Е.А. Матусевич<sup>2</sup>, В.В. Зюзенко<sup>2</sup>,  
О.Ф. Сидоренко<sup>2</sup>, Ю.С. Ладик<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Витебская областная клиническая больница, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №3. – С. 102-107.

## The treatment of osteomyelitis of the calcaneus with the use of automyelo-fibrinous-platelet clot

V.P. Bulavkin<sup>1</sup>, S.D. Fedzianin<sup>1</sup>, E.A. Matusevich<sup>2</sup>, V.V. Zuzenko<sup>2</sup>, O.F. Sidarenka<sup>2</sup>, Y.S. Ladzik<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Vitebsk Regional Clinical Hospital, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2022;21(3):102-107.

---

### Резюме.

Остеомиелит пяточной кости – это сложное, тяжело поддающееся лечению заболевание, так как в основе лежит поражение губчатой кости, которая плохо способна к регенерации, особенно при гнойно-воспалительном процессе. Также есть определенный ряд факторов, которые усугубляют течение заболевания: нарушение кровоснабжения, в частности облитерирующий атеросклероз нижних конечностей, снижение реактивности организма, наличие сахарного диабета. В настоящее время лечение остеомиелита является комплексным. Ключевую роль играет радикальная хирургическая обработка, направленная на ликвидацию гнойного очага с последующим замещением дефекта собственными тканями или искусственными материалами. В данном клиническом наблюдении представлен комплексный подход к лечению остеомиелита пяточной кости, который включает санацию остеомиелитического очага, пластику дефекта костной ткани аутомиело-фибринозно-тромбоцитарным сгустком, вакуумную терапию раны с применением первого отечественного аппарата Импульс КМ-1. В результате проведенного лечения достигнут положительный клинический результат.

*Ключевые слова:* посттравматический остеомиелит, пяточная кость, гнойная рана, костная пластика, аутомиело-фибринозно-тромбоцитарный сгусток, вакуумная терапия.

### Abstract.

Osteomyelitis of the calcaneus is a complex disease that is difficult to treat, as it is based on a lesion of the spongy bone, that is poorly capable of regeneration, especially in the purulent-inflammatory process. There are also a number of factors that aggravate the course of the disease: impaired blood supply, in particular obliterating atherosclerosis of the lower extremities, decreased body reactivity and the presence of diabetes mellitus. Currently, the treatment of osteomyelitis is complex. The key role is played by radical surgical treatment aimed at eliminating the purulent focus with subsequent replacement of the defect with a patient's own tissues or artificial materials. This clinical observation presents a comprehensive approach to the treatment of calcaneal osteomyelitis, which includes sanitation of the osteomyelitis focus, grafting of a bone tissue defect with an automyelo-fibrinous-platelet clot and wound vacuum therapy using the first domestic device Impulse KM-1. As a result of the provided treatment, a positive clinical result has been achieved.

*Keywords:* post-traumatic osteomyelitis, calcaneus, purulent wound, bone grafting, automyelo-fibrinous-platelet clot, vacuum therapy.

## Введение

К числу наиболее часто встречающихся осложнений переломов пяточной кости относится остеомиелит. Его опасность заключается в том, что заболевание нередко осложняется генерализацией процесса с развитием фатальных осложнений. Кроме того, серьезную проблему представляет лечение раневых дефектов пяточной области, что связано с особенностями анатомического строения данной зоны [1].

Остеомиелит (osteomyelitis, греч. osteon кость + myelos костный мозг + -itis) – это гнойное воспаление костного мозга, собственно кости и периоста. В общей структуре всех гнойных поражений костей скелета доля хронического остеомиелита пятки варьирует от 3% до 15%, а в структуре остеомиелита стопы составляет 50%. В 70% случаев гнойно-воспалительный процесс данной локализации развивается после открытых переломов и характеризуется тяжелым течением с образованием полостей с гноем, раневых дефектов с хронизацией раневого процесса, абсцессов и флегмон, особенно на фоне сахарного диабета, что связано с особенностями кровоснабжения пяточной области, отсутствием мышц [1-3].

Лечение остеомиелита пяточной кости до сих пор является актуальной проблемой хирургии. Традиционными методами лечения являются активная хирургическая обработка очага инфекции и системное применение антибиотиков. Оптимальное лечение должно включать стабилизацию перелома, биологическое восстановление костных дефектов, уничтожение бактериальной инфекции, заживление ран мягких тканей [1-4].

Бактериальная инфекция блокирует кровоснабжение кортикального слоя и ведет к образованию секвестров. Секвестры и затеки некротических масс кортикального слоя кости аваскулярны, трудно лечатся и провоцируют распространение инфекционного процесса. Радикальная хирургическая обработка гнойного очага кости (остео-некрсеквестрэктомия) – основной метод устранения гнойно-воспалительного процесса. Следует стремиться к удалению участков некроза в пределах здоровых тканей. После выполнения хирургической обработки в кости остаются тканевые дефекты [1, 2, 4].

Полость, возникающую после остеонекрсеквестрэктомии, для предотвращения рецидива инфекционного процесса требуется закрыть пластикой. Данная процедура обычно включает

забор аутологичных костных трансплантатов, чаще всего из гребня подвздошной кости, с последующей имплантацией в место дефекта. Аутоостеотрансплантаты обладают оптимальными биологическими характеристиками с точки зрения остеогенности, остеоиндуктивности и остеокондуктивности. Однако их использование ограничено послеоперационной болью в зоне забора, риском инфицирования и нехваткой доступной ткани. Также можно использовать аллогенные костные трансплантаты, полученные чаще всего путем трансплантации стерилизованной трупной кости. Однако применение данного подхода также ограничено из-за возможности передачи инфекций, других заболеваний и проблем с иммунным отторжением [2, 4].

Другой метод, используемый для лечения патологического участка, – это применение различных лоскутов. Мышечные лоскуты имеют ряд преимуществ: пластичность, наличие густой капиллярной сети и стимулирование быстрого отложения коллагена. В 95% случаев достигается положительный клинический результат. Однако бактериальная инфекция может привести к некрозу лоскута [4, 5].

Для пластики дефектов костной ткани также применяются обогащенная тромбоцитами плазма, фибринозно-тромбоцитарные сгустки, полилактидный матрикс с мезенхимальными стволовыми клетками [1, 6-8]. Мощным регенераторным потенциалом обладают аутологичные аспираты красного костного мозга. Аспират костного мозга включает популяцию стволовых клеток, обладающих не только высокими возможностями регенерации, но и иммунорегуляторным, гемопоэтическим действием, способностью к пролиферации и дифференцировке в различные клетки. Аутомиелоаспираты широко используются в ангиохирургии с целью не прямых реваскуляризованных при облитерирующем атеросклерозе и диабетической ангиопатии нижних конечностей. Кроме того, они являются мощными стимуляторами раневого заживления [1, 6-9].

Тромбоциты являются активными участниками процесса регенерации тканей. Их регенераторный потенциал связан с наличием факторов роста и ряда других биологически активных субстанций (хемокинов, арахидоновой кислоты, фибриногена). На данный момент выявлено более 30 ростовых факторов тромбоцитов. Наиболее известны тромбоцитарные и трансформирующие факторы роста, факторы роста эндотелия сосудов

и эпителия, фактор роста фибробластов. Показано, что фибринозно-тромбоцитарные сгустки являются мощными стимуляторами синтеза коллагена, роста сосудов, эпителия именно за счет наличия данных молекул [10].

Для культивирования мезенхимальных стволовых клеток требуется наличие лабораторий сверхвысокой чистоты, специального оборудования, обученного персонала, что ограничивает их применение [9].

Для замещения дефектов мягких тканей широкое применение нашли кожно-фасциальные лоскуты. Эффективность их использования для купирования остеомиелита не имеет отличий от эффективности применения осевых лоскутов из мышечной ткани. Мягкие ткани опорной поверхности пятки обладают рядом уникальных свойств. Их дефекты не могут быть замещены полнослойными, расщепленными кожными лоскутами, кожно-фасциальными комплексами тканей из отдаленных частей тела. В связи с этим, наилучшие результаты пластических закрытий в таких случаях достигаются путем применения кожно-фасциальных лоскутов из среднемедальной (неопорной) поверхности подошвы пораженной стопы [5, 11, 12].

В 1880 году Луи Пастером из остеомиелитического очага был выделен стафилококк. Позже было установлено, что любой представитель микробиоты может вызывать данный процесс. На современном этапе основным возбудителем остеомиелита по-прежнему является *S.aureus*. Возросла роль в этиологической структуре *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*. Часто встречается микстинфекция с высокой резистентностью к антибактериальным лекарственным средствам. Высокий удельный вес приходится на анаэробную микробиоту [13, 14].

При лечении остеомиелита несмотря на наличие достаточно большого арсенала противомикробных препаратов частота неудовлетворительных результатов достигает 40-50%. Причиной является возникновение резистентности бактериальных штаммов к антибиотикам, развитие которой часто связано с их нерациональным применением. Эффективность препаратов также может быть ограничена низким уровнем их проникновения в очаг инфекции. Антибактериальная терапия должна проводиться с учетом этиологической структуры и резистентности выделенных возбудителей [13, 14].

Таким образом, можно заключить, что в настоящее время лечение остеомиелита является комплексным. Ключевую роль играет радикальная хирургическая обработка, направленная на ликвидацию гнойного очага с последующим замещением дефекта собственными тканями или искусственными материалами. Для улучшения результатов лечения необходима разработка новых подходов для пластики костных полостей после хирургической обработки остеомиелитических очагов.

### Клинический случай

Пациент, 42 лет, поступил в отделение гнойной хирургии Учреждения здравоохранения «Витебская областная клиническая больница» в июле 2021 года с жалобами на ноющие боли в области раны правой стопы, наличие гнойных выделений из раны. Из анамнеза: травма в феврале 2021 года (упал с крыши здания). В течение месяца лечился в травматологическом отделении по поводу перелома правой пяточной кости, выполнен остеосинтез металлической пластиной. Затем находился на амбулаторном лечении. В июне 2021 года появился участок некроза на стопе.

На момент поступления объективно: в правой пяточной области по наружной поверхности имеется гнойно-некротическая рана 37 см<sup>2</sup>, дном которой является металлическая пластина и костная ткань. Из раны гнойное отделяемое. Пациент обследован клинически, лабораторно, инструментально. При рентгенографии стопы выявлены очаги деструкции пяточной кости (рис. 1).



Рисунок 1 – Рентгенограмма стопы (пяточная кость в условиях металлоостеосинтеза с очагами деструкции)

Выполнена сцинтиграфия костей скелета, по данным которой в правой пяточной кости определяется очаговое накопление радиоизотопа с интенсивностью 450%.

Пациенту выставлен диагноз: Хронический посттравматический остеомиелит правой стопы. Хроническая рана стопы.

После проведенных обследований выполнен первый этап хирургического лечения – удаление металлоконструкции из пяточной кости, санация остеомиелитического очага. Пластическое закрытие дефекта произведено аутоспонгиозой из бугристости большеберцовой кости и аутомиело-фибринозно-тромбоцитарным сгустком (рис. 2, 3).

Аутологичный аспират красного костного мозга получен из грудины по разработанному нами методу [15], обогащенная тромбоцитами плазма – методом аппаратного плазмозмещения. Сформирован аутомиело-фибринозно-тромбоцитарный сгусток. Кроме того, выполнено введение аутомиелоаспирата в края раневого дефекта. Для фиксации сгустка наложена вакуумная повязка с помощью комплекта одноразового перевязочного стерильного, который включает губку, пленочное покрытие, трубку с фиксирующейся головкой, трубку-коннектор. Вакуумная терапия

проводилась с применением первого отечественного аппарата для вакуумной терапии ран Импульс КМ-1 (Евразийский патент на изобретение 033559 В1 от 31.10.2019; Патент на полезную модель Национального центра интеллектуальной собственности Республики Беларусь ВУ 11244 от 30.12.2016.).

При бактериологическом исследовании из раны выделена микробная ассоциация золотистого стафилококка и синегнойной палочки. Проведен курс антибактериальной терапии ванкомицином и колистиметатом натрия.

При рентгенографии в динамике прогрессирования гнойно-воспалительного процесса не выявлено.

В последующем, для закрытия раневого дефекта пяточной области площадью 25 см<sup>2</sup> выполнена пластика мостовидными лоскутами. В области раны выкроены два кожно-подкожно-фасциальных лоскута, лоскуты мобилизованы и перемещены навстречу друг другу (рис. 4).

Рана зажила. Пациент в удовлетворительном состоянии был выписан на амбулаторное лечение.

Применение разработанного подхода позволило сократить сроки госпитализации с 31 койко-дня (при традиционном лечении) до 24 койко-дней.



Рисунок 2 – Аутомиело-фибринозно-тромбоцитарный сгусток



Рисунок 3 – Тампонада дефекта аутомиело-фибринозно-тромбоцитарным сгустком



Рисунок 4 – Пластическое закрытие раневого дефекта пяточной области мостовидными лоскутами

### Заключение

Таким образом, данный клинический случай подтверждает обоснованность применения комплексного подхода к лечению посттравматического остеомиелита пяточной кости. Весьма перспективным является использование для пластики дефектов костной ткани аутомиело-фибринозно-тромбоцитарных сгустков в комплексе лечебных мероприятий.

**Информация об источнике финансирования:** Работа выполнена в рамках проекта «Разработать метод стимуляции раневого заживления» Государственной программы научных исследований, № ГР 20200229 от 24.02.2020.

**Funding:** The research was conducted within the frames of the theme task “To elaborate the method of wound healing stimulation” of the State Research Programs (GPNI) of the Republic of Belarus (№ GR 20200229 of February 24, 2020).

### Литература

1. Новые технологии восстановительного лечения больных с остеомиелитом пяточной кости / В. В. Юркевич [и др.] // Фундам. исслед. 2004. № 2. С. 35–37.
2. Остеомиелит: клиника, диагностика, лечение : учеб. пособие / ред. С. Ф. Усик. Саратов : Наука, 2007. 95 с.
3. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей : рос. нац. рекомендации / Б. Р. Гельфанд [и др.]. 2-е перераб. и доп. изд. Москва, 2015. 109 с.
4. Lew, D. P. Osteomyelitis / D. P. Lew, F. A. Waldvogel // Lancet. 2004 Jul. Vol. 364, N 9431. P. 369–379. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16727-5
5. Несвободная пластика осевыми мышечными лоскутами при остеомиелите стопы / Р. М. Тихилов [и др.] // Травматология и ортопедия России. 2009. № 2. С. 136–143.
6. Применение аутологичных аспиринов, а также мультипотентных стромальных клеток костного мозга и жировой ткани в сосудистой хирургии / Н. Ф. Дрюк [и др.] // Клін. хірургія. 2012. № 12. С. 24–29.
7. Дрюк, Н. Ф. Реваскуляризирующие операции при облитерирующем поражении артерий голени и стопы у больных с хронической критической ишемией нижних конечностей / Н. Ф. Дрюк, В. И. Киримов // Клін. хірургія. 2007. № 5/6. С. 48–49.
8. Аутопересадка стромальных стволовых клеток в лечении облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей / В. К. Гринь [и др.] // Вестн. неотлож. и восстанов. медицины. 2010. Т. 11, № 4. С. 512–513.
9. Влияние аутологичных аспиринов красного костного мозга на раневую процесс / С. Д. Федянин [и др.] // Хирургия. Восточ. Европа. 2021. Т. 10, № 4. С. 492–499.
10. Producing accurate platelet counts for platelet rich plasma: validation of a hematology analyzer and preparation techniques for counting / J. E. Woodell-May [et al.] // J. Craniofac. Surg. 2005 Sep. Vol. 16, N 5. P. 749–756. doi: 10.1097/01.scs.0000180007.30115.fa
11. Кутянов, Д. И. Современные принципы и тенденции использования осевых кровоснабжаемых лоскутов в реконструктивной хирургии конечностей / Д. И. Кутянов, Л. А. Родоманова // Травматология и ортопедия России. 2015. № 1. С. 106–115.
12. Обоснование выбора метода кожной пластики у больных с хирургической инфекцией / В. И. Хрупкин [и др.] // Вестн. эксперим. и клин. хирургии. 2013. Т. 6, № 2. С. 131–139.
13. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение / под ред. акад. РАН Б. Р. Гельфанда. 4-е изд., доп. и перераб. Москва : Мед. информ. агентство, 2017. 408 с.
14. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике : Евраз. клин. рекомендации / ред. ред. С. В. Яковлева [и др.]. Москва : Пре100 Принт, 2016. 144 с.
15. Метод стимуляции раневого заживления : инструкция по применению № 106-1021 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 24.12.2021 г. / С. Д. Федянин [и др.]. Минск, 2021. 4 с.

Поступила 20.04.2022 г.

Принята в печать 08.06.2022 г.

## References

1. Iurkevich VV, Bashirov RS, Podgornov VV, Pekshev AV, Kolesnikova IV, Luzgin Vlu. New technologies of rehabilitation treatment of patients with osteomyelitis of the heel bone. *Fundam Issled.* 2004;(2):35-7. (In Russ.)
2. Usik SF, red. Osteomyelitis: clinic, diagnosis, treatment: ucheb posobie. Saratov, RF: Nauka; 2007. 95 p. (In Russ.)
3. Gelfand BR, Kubyshkin VA, Kozlov RS, Khachatryan NN. Surgical skin and soft tissue infections: ros nats rekomendatsii. 2-e pererab i dop izd. Moscow, RF; 2015. 109 p. (In Russ.)
4. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *Lancet.* 2004 Jul;364(9431):369-79. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16727-5
5. Tikhilov RM, Kochish Alu, Filimonova MN, Kozlov IV. Non-free plasty with axial muscle flaps in osteomyelitis of the foot. *Travmatologiya Ortopediya Rossii.* 2009;(2):136-143. (In Russ.)
6. Driuk NF, Kirimov VI, Barna IE, Dmitrenko IP, Shkuropat VN. Application of autologous aspirates as well as multipotent stromal cells of bone marrow and adipose tissue in vascular surgery. *Klin Khirurgiya.* 2012;(12):24-9. (In Russ.)
7. Driuk NF, Kirimov VI. Revascularizing operations for obliterating lesions of lower leg and foot arteries in patients with chronic critical lower limb ischemia. *Klin Khirurgiya.* 2007;(5-6):48-9. (In Russ.)
8. Grin VK, Shtutin AA, Popandopulo AG, Basatskiy AV, Varshaver PL. Autotransplantation of stromal stem cells in the treatment of obliterating diseases of lower limb arteries. *Vestn Neotlozh Vosstanov Meditsiny.* 2010;11(4):512-3. (In Russ.)
9. Fedianin SD, Kosinets VA, Kovalenko AA, Samsonova IV, Galetckaia AA, Iarotckaia NN, i dr. Effect of autologous red bone marrow aspirates on the wound process. *Khirurgiya Vostochn Evropa.* 2021;10(4):492-9. (In Russ.)
10. Woodell-May JE, Ridderman DN, Swift MJ, Higgins J. Producing accurate platelet counts for platelet richplasma: validation of a hematology analyzer and preparation techniques for counting. *J Craniofac Surg.* 2005 Sep;16(5):749-56. doi: 10.1097/01.scs.0000180007.30115. fa
11. Kutianov DI, Rodomanova LA. Current principles and trends in the use of axial blood-fed flaps in reconstructive limb surgery. *Travmatologiya Ortopediya Rossii.* 2015;(1):106-15. (In Russ.)
12. Khrupkin VI, Lipatov KV, Komarova EA, Asatrian AG, Borodin AV. Rationale for the choice of skin grafting method in patients with surgical infection. *Vestn Eksperim Klin Khirurgii.* 2013;6(2):131-9. (In Russ.)
13. Gelfand BR, red. Sepsis: classification, clinical and diagnostic concept and treatment. 4-e izd dop i pererab. Moscow, RF: Med inform agentstvo; 2017. 408 p. (In Russ.)
14. Iakovlev SV, Sidorenko SV, Rafalskii VV, Spichak TV, red. Strategy and tactics for the rational use of antimicrobials in outpatient practice: Evraz klin rekomendatsii. Moscow, RF: Pre100 Print; 2016. 144 p. (In Russ.)
15. Fedianin SD, Kosinets VA, Kovalenko AA, Samsonova IV, Bulavkin VP, Galetckaia AA. Method of wound healing stimulation: instruktziya po primeneniyu № 106-1021: utv M-vom zdavookhraneniya Resp Belarus' 24.12.2021 g. Minsk, RB; 2021. 4 p. (In Russ.)

Submitted 20.04.2022

Accepted 08.06.2022

## Сведения об авторах:

В.П. Булавкин – к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, руководитель РНПЦ «Инфекция в хирургии»

С.Д. Федянин – к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет

E-mail: fedyanin-1977@mail.ru – Федянин Сергей Дмитриевич

Е.А. Матусевич – к.м.н., главный врач Витебской областной клинической больницы

В.В. Зюзенко – врач-хирург отделения гнойной хирургии, Витебская областная клиническая больница

О.Ф. Сидоренко – врач клинической лабораторной диагностики, Витебская областная клиническая больница

Ю.С. Ладик – врач-интерн отделения гнойной хирургии, Витебская областная клиническая больница

## Information about authors:

V.P. Bulavkin – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Hospital Surgery with the course of the Faculty for Advanced Training and Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, head of the Republican Scientific and Practical Center "Infection in Surgery"

S.D. Fedzianin – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Hospital Surgery with the course of the Faculty for Advanced Training and Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University

E-mail: fedyanin-1977@mail.ru – Sergey D. Fedzianin

E.A. Matusevich – Candidate of Medical Sciences, chief physician, Vitebsk Regional Clinical Hospital

V.V. Zuzenko – surgeon of the purulent surgery department, Vitebsk Regional Clinical Hospital

O.F. Sidarenka – doctor of clinical laboratory diagnostics, Vitebsk Regional Clinical Hospital

Y.S. Ladzik – intern doctor of the purulent surgery department, Vitebsk Regional Clinical Hospital

## Команда студентов ВГМУ стала призером Международной олимпиады по оказанию первой помощи «Спаси и сохрани»

V-я Всероссийская олимпиада с международным участием по оказанию первой помощи «Спаси и сохрани» прошла 15 апреля в Дагестанском государственном медицинском университете.

Участие в олимпиаде приняла 21 команда, в том числе одиннадцать команд дагестанских вузов и ССУЗов. За звание лучших в оказании первой помощи приехали побороться девять команд из других регионов России и три команды из зарубежья. Среди них представители таких вузов, как Андижанский и Бухарский государственные мединституты из Узбекистана, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет из Беларуси. Из регионов России были команды Астраханского медуниверситета, Северо-Осетинской медакадемии, Омского медуниверситета, Ставропольского медуниверситета, команда медицинского училища Института сестринского образования Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова и Кисловодского медицинского колледжа.

В состав команды нашего университета вошли студенты 1 и 4 курса лечебного факультета. Выступлению команды предшествовала длительная подготовка в Учебном центре практической подготовки и симуляционного обучения. Тренироваться ребятам помогали преподаватели Учебного центра и кафедры офтальмологии под руководством доцента Коробова Г.Д. Хорошая подготовка позволила нашей команде занять третье место среди международных вузов. Ребята получили большой опыт участия в подобного рода мероприятиях высокого уровня и достойно представить свой родной ВУЗ.



## Студент ВГМУ стал призером XXV Международной медико-биологической научной конференции молодых исследователей, проходившей на базе Санкт-Петербургского государственного университета

16 апреля 2022 г. в Санкт-Петербургском государственном университете прошла XXV Международная медико-биологическая научная конференция молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина. Человек и его здоровье». Участие в конференции приняли молодые исследователи, студенты, аспиранты и признанные ученые, эксперты, врачи из 11 стран мира – всего более 450 человек. Участником конференции стал третьекурсник нашего университета Мычко Дмитрий, выступивший на секции «Микробиология, вирусология и инфектология» с устным докладом, посвященным изучению влияния сывороток крови пациентов на экзополимерный матрикс микробных биопленок золотистого стафилококка. По итогам конференции доклад Мычко Дмитрия получил диплом III степени.

## Участие в конференции «Иностранные студенты – белорусской науке»



20 апреля 2022 г. на базе учреждения образования «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины» состоялась VII Международная научно-практическая конференция иностранных студентов и магистрантов «ИНОСТРАННЫЕ СТУДЕНТЫ – БЕЛОРУССКОЙ НАУКЕ». В конференции приняли участие 200 студентов и магистрантов из Беларуси, России, Узбекистана, Ливана, Туниса, Украины, Китая, Шри-Ланки, Туркменистана, Ирана, Египта, Нигерии и Судана.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет на конференции представили двое студентов стоматологического факультета.

За выступление с устными докладами на английском языке студент 4 курса Энтони Эль-Хадж (Ливан) и студентка 1 курса Резаи Аида (Иран) были награждены дипломами I степени. Оргкомитет конференции отметил оригинальность представленных участниками исследований, широкий спектр обсуждаемых тем.

## V Всероссийская студенческая олимпиада по оториноларингологии с международным участием

28-29 апреля в Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им.акад. И.П. Павлова прошла V Всероссийская студенческая олимпиада по оториноларингологии с международным участием. 18 команд-представителей вузов из разных уголков России и ближнего зарубежья смогли продемонстрировать свои знания и умения, обменяться опытом и поближе познакомиться друг с другом. Программа олимпиады состояла из теоретических заданий и отработки практических навыков, необходимых в работе врача-оториноларинголога.

Витебский государственный медицинский университет стал гостем и участником этого значимого события в студенческой научной жизни. Наш вуз представляла команда в составе Марии Лазарь, Анастасии Винниковой и Вероники Шафранской (руководитель – Щелкунов Дмитрий Сергеевич). Хорошая подготовка, умение работать в команде, сосредоточиться на деталях и найти верное решение поставленных задач принесли свои плоды. 2 номинации из 3 представленных отправились в Витебск: номинации «Лучшая практическая подготовка», «Лучшее видеоприветствие».



## ВГМУ занесён на Доску почёта города Витебска



29 апреля 2022 года на площади Победы г. Витебска прошла торжественная церемония вручения свидетельств о занесении на городскую и областную Доску почёта. Победителем соревнования среди организаций города Витебска, осуществляющих деятельность в сфере образования, стал Витебский государственный медицинский университет. Свидетельство ректору университета Анатолию Тадеушевичу Щастному вручил председатель Витебского городского исполнительного комитета Николай Валерьевич Орлов. Поздравляем весь большой коллектив нашего университета с заслуженной победой!

## Поздравляем призеров I Белорусской кардиологической олимпиады!

Команда студентов 5-го курса второй группы лечебного факультета 12–13 мая 2022 года приняла участие в I Белорусской кардиологической олимпиаде (Республика Беларусь, г. Минск):

- Кушнеревич Екатерина Михайловна,
- Седюкевич Дарья Сергеевна,
- Ермолицкий Александр Владимирович,
- Супоненко Захар Сергеевич,
- Копыл Виктор Евгеньевич.

Команда награждена сертификатом победителя в номинации «Лучшая командная работа». Впечатления об участии в олимпиаде можно увидеть в подготовленной участниками презентации. Поздравляем! Желаем дальнейших профессиональных успехов!

## Поздравляем команду фармацевтического факультета со II призовым местом в юбилейных Химико-Олимпийских играх!

13–15 мая 2022 г. на базе пансионата «Восток-6», расположенного неподалеку от Санкт-Петербурга, прошли юбилейные X Химико-Олимпийские игры. В этом году было рекордное количество команд: 7 команд из Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета, команды преподавателей и выпускников, а также 5 команд-гостей из Беларуси, Казахстана, Пятигорска, Рязани и Перми.

Руководитель команды – заместитель декана фармацевтического факультета, к.ф.н. Адаменко Г.В. Нашу команду представляли студенты 3 и 4 курса фармацевтического факультета. Название команды «Медиаторы счастья», девиз «Добавь серотонин – сделай жизнь ярче!»

На открытии прошёл конкурс капитанов. Требовалось объяснить представленные на слайде слова из фармацевтической отрасли за 45 секунд, не используя однокоренных. Наш капитан, Анна Ефремова, справилась с заданием наилучшим образом!

Второй день начался со спортивного состязания «Гонка героев». Необходимо было как можно скорее пройти 16 станций. Участники и бегали, и метали шишки, и перебинтовывали друг друга. Гонка героев прошла очень успешно: команда ВГМУ заняла 3 место с минимальным отрывом от других команд.

Следующим пунктом программы стали кейсы от фармацевтических компаний «Вертекс», «Сотекс», «Герофарм», «Эркафарм» и аптечных сетей «Невис» и «Народная аптека». Были представлены разносторонние задания: квиз, викторина, создание рекламы в Instagram, решение практических задач по менеджменту, синтез примесей, узнавание вслепую товаров аптечного ассортимента и химической



посуды. В кейсе от «Эркафарм», где было предложено на скорость собрать пазл с химическими формулами лекарственных средств, мы получили первенство.

В завершение дня состоялась интеллектуальная игра «Что? Где? Когда?». Также в свободное время команды выполняли задания на дополнительные баллы: придумали рекламу атрибута Химико-олимпийских игр и гимн, станцевали флэш-моб, сфотографировались с местными достопримечательностями, угадали песни, выполнили задания на эрудицию, разгадали шифр Цезаря и многое другое.

Третье место заняла команда из города Пермь «Космос в пробирке» с результатом 846 баллов, второе место – наша команда «Медиаторы счастья» с 867 баллами, первое место – с минимальным отрывом в 7 баллов – команда хозяев «Медуза».

## Команда ВГМУ «Витаминки» заняла второе место в олимпиаде «Калейдоскоп знаний»

18 мая в Первом Московском государственном медицинском университете им. И.М. Сеченова в рамках Третьего Всероссийского педиатрического форума студентов и молодых ученых состоялась олимпиада «Калейдоскоп знаний», в которой приняли участие 33 команды. Команда нашего университета «Витаминки», в состав которой вошли студенты 1 курса педиатрического факультета и 2 курса лечебного факультета, заняла второе место.

Поздравляем команду с призовым местом, желаем дальнейших успехов, побед, новых свершений!

## VII Всероссийская олимпиада по органической химии с международным участием



31 мая в Институте фармации им. А.П. Нелюбина Сеченовского университета состоялась VII Всероссийская олимпиада по органической химии с международным участием. В олимпиаде участвовали 66 студентов из Московского государственного университета, Российского университета дружбы народов, Сеченовского университета, Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического универси-

тета, Рязанского ГМУ, Волгоградского ГМУ, Ярославского ГМУ, Южно-Казахстанской медицинской академии. Команду ВГМУ представляли студенты 2 курса фармацевтического факультета М.С. Шелков и К.А. Гаврилов. Первое место занял М.С. Шелков, набравший максимальное количество баллов.

## Лучший педагог – 2022

Двадцатого марта 2022 года в Казахстане в целях поддержки науки и образования, определения лучших инновационных идей был открыт прием заявок на конкурс научно-педагогических работ преподавателей вузов стран содружества независимых государств под названием «Лучший педагог – 2022», организованный Объединением юридических лиц в форме ассоциации «Общенациональное движение «Бобек».

Из поступивших со всего СНГ заявок в Конкурсный проект допускались только 100 лучших работ в объеме 5-7 страниц и уникальностью по системе антиплагиат не менее 50%, которым присуждались дипломы I, II, III степени и награждались специальной медалью.

В данном проекте принимал участие преподаватель ВГМУ Мачкалян Эдуард Левонович, чья научно-педагогическая работа под названием «Эффективность поэтического слова в педагогическом процессе высшей школы» по всем параметрам условия конкурса вошла в число 100 лучших работ из всего Содружества независимых государств, удостоилась Диплома I-й степени и специальной нагрудной медали «Лучший педагог – 2022».

## ПРАВИЛА для авторов

Журнал «Вестник ВГМУ» публикует статьи на русском и английском языках по следующим отраслям науки:

- медицинским;
- биологическим (медико-биологические аспекты);
- фармацевтическим;
- психологии и педагогике.

Вне очереди публикуются научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве), при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым к научным публикациям издания.

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена. Рукопись должна быть визирована всеми авторами. Это означает, что за правильность приведенных данных ответственность несут авторы. В исключительных случаях, для оценки достоверности результатов, редакция может запросить копии документов, подтверждающих представляемые материалы.

Объем полноразмерной оригинальной статьи должен составлять не менее 14 000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другие.

При подготовке текста статьи на компьютере необходимо использовать программу Microsoft Word. Размеры полей: сверху – 2 см; снизу – 2 см; слева – 2 см; справа – 2 см. Рукопись печатается через двойной интервал с выделенными жирным заголовками и подзаголовками. Все страницы, начиная с титульной, должны быть последовательно пронумерованы.

В статье следует применять только общепринятые символы и сокращения. При необходимости их использования аббревиатуру в тексте необходимо расшифровывать при первом упоминании (это относится также и к резюме). Сокращения в названии можно использовать только в тех случаях, когда это абсолютно необходимо. Все величины выражаются в единицах Международной Системы (СИ). Применяются только международные непатентованные названия лекарственных средств.

### Структура рукописи

Рукопись статьи должна включать следующие части:

1. Титульный раздел
2. Структурированное резюме и ключевые слова на русском и английском языках
3. Введение
4. Материал и методы
5. Результаты
6. Обсуждение
7. Заключение
8. Литература
9. Рисунки и таблицы

#### 1. Титульный раздел должен содержать:

Название статьи – должно быть максимально кратким, информативным и точно определять содержание статьи.

Фамилию и инициалы автора (авторов) – при написании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества;

Официальное название учреждений, в которых выполнялась работа.

Сведения об авторах – указываются полностью фамилии, имена, отчества авторов, ученые степени и звания, должности, место работы (название учреждения, кафедры, отдела), ORCID (если есть). Все лица, обозначенные как авторы, должны соответствовать критериям этого понятия (см. рекомендации ICMJE).

Адрес для корреспонденции – приводятся рабочий почтовый адрес места работы или домашний адрес, телефоны, электронный адрес того автора, с кем следует вести редакционную переписку. Адрес для корреспонденции публикуется вместе со статьей.

Благодарности – авторы могут выразить благодарности людям или организациям, способствовавшим публикации рукописи в журнале, но не являющимся её авторами (научное руководство или консультация, критический анализ исследования, сбор данных, финансирование, техническое и лингвистическое редактирование, предоставление пациентов для участия в исследовании и их лечение, предоставленные данные, в том числе рисунки и пр.). Хорошим тоном считается выражение благодарности анонимным рецензентам.

Информацию об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов: указывается источник финансирования как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.).

Наличие / отсутствие конфликта интересов. Наиболее частая причина возникновения конфликта интересов – финансовые отношения. Возможны и другие причины: личные отношения, научное соперничество.

Количество рисунков и таблиц. Если количество рисунков и таблиц не указано на титульной странице, редакции и рецензентам бывает трудно определить, все ли рисунки и таблицы, которые должны сопровождать рукопись, были в неё включены.

**2. Структурированное резюме** оригинальной научной статьи должно точно отражать содержание статьи и быть пригодным для опубликования отдельно от нее, содержать ключевые слова, позволяющие индексировать данную статью.

Резюме должно включать разделы «Цель», «Материал и методы», «Результаты», «Заключение», «Ключевые слова» (не менее 6) и «Источники финансирования» и быть представленным на двух языках: русском и английском. Объем резюме должен составлять около 200-250 слов.

Резюме других видов статей (краткие сообщения, обзоры, случаи из практики) не структурируются, объем их должен составлять не менее 100-150 слов.

В резюме на английском языке обязательно указываются фамилии и инициалы авторов на английском языке. Резюме статей, ключевые слова на русском и английском языках, информация об авторах, а также пристатейные библиографические списки размещаются на сайте журнала и отсылаются редакцией в электронные информационные базы для индексации.

**3. В разделе «Введение»** статьи описывается состояние изучаемой проблемы и её актуальность. Указывается цель исследования либо гипотеза, проверяемая исследованием или наблюдением и, если необходимо, указана ее связь с важными научными и практическими направлениями. Анализ источников, использованных при подготовке научной статьи, должен свидетельствовать о знании автором (авторами) статьи научных достижений в соответствующей области. Обязательными являются ссылки на работы других авторов. При этом должны присутствовать ссылки на публикации последних лет, включая зарубежные публикации в данной области.

**4. Раздел «Материал и методы»** должен содержать детальную характеристику объектов исследований, описание использованных методов, оборудования, диагностических и лечебных технологий. На методики исследований должны быть представлены ссылки.

При описании экспериментов, проводившихся на людях, авторы должны указать, соответствовала ли процедура этическим стандартам локального и национального комитета, отвечающего за эксперименты на людях, а также требованиям Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации. При описании экспериментов на животных авторы должны указать, действовали ли они в соответствии с локальными и национальными требованиями к использованию и обращению с лабораторными животными.

**5. Раздел «Результаты»** должен подробно освещать содержание исследований и их результаты, которые следует отражать, максимально используя рисунки и таблицы. Важно, чтобы проиллюстрированная информация не дублировала уже приведенную в тексте. При необходимости раздел может делиться на подразделы (с разъяснительными заголовками).

Представленные в статье результаты желательно сопоставить с предыдущими работами в этой области как автора, так и других исследователей. Такое сравнение дополнительно раскроет новизну проведенной работы, придаст ей объективности.

Формулы, уравнения и сноски, встречающиеся в статье, должны быть пронумерованы в соответствии с порядком цитирования в тексте.

6. В разделе «Обсуждение» полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими известными данными.

7. **Заключение.** Должны быть четко сформулированы выводы и в сжатом виде отразить основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения. Выводы необходимо сопоставить с целями исследования.

8. **Литература** оформляется в соответствии с ГОСТом – 7.1-2003. Ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. Порядковые номера ссылок должны быть написаны внутри квадратных скобок, например: [1, 2].

В оригинальных статьях желательно цитировать не более 15 источников, в обзорах литературы – не более 50. Желательно цитировать источники, опубликованные в течение последних 5-7 лет. В статье не допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ или сами диссертации, т.к. они являются рукописями. Ссылки на тезисы и статьи в малотиражных региональных сборниках можно использовать только при крайней необходимости.

Авторы несут полную ответственность за точность и полноту всех ссылок, и точность цитирования первоисточников.

Редакция с целью максимального снижения неполноты или неточности информации в приводимых пристатейных списках литературы проводит в обязательном порядке проверку всех ссылок и сама оформляет References (литературу на английском языке) в формате Vancouver.

9. **Таблицы, иллюстрации и рисунки** должны быть набраны в отдельном файле, через один интервал, иметь название и подстрочные примечания (если необходимо). Убедитесь, что каждая таблица и рисунок процитированы в тексте. В названиях таблиц и рисунков не должно быть сокращений. Непосредственно в таблицах (в заголовках строк или столбцов) или в их названии указывается, какие статистические показатели приводятся.

Формат рисунка может быть TIFF, JPEG, CDR; разрешение не менее 300 dpi. Диаграммы, выполненные в приложении MS Excel, необходимо представлять в формате .xls, что позволит провести их допечатную подготовку. Диаграммы печатаются при помощи монохромной печати, поэтому при их оформлении предпочтительно использовать узорную заливку объектов и различный характер линий.

---

Подписано в печать 08.06.2022 г. Формат 1/8.

Бумага офсетная. Гарнитура «Таймс». Усл.печ.л. 13,37.

Тираж 200 экз. Заказ

Издатель и полиграфическое исполнение УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Лицензия ЛП № 02330/453 от 30.12.2013.

Адрес: пр-т Фрунзе, 27, г. Витебск, Республика Беларусь, 210009.

При перепечатке материалов ссылка на «Вестник ВГМУ» обязательна.

---